Die beschleunigte Fragmentierungs-Eliminierungsreaktion bei γ-Aminoalkoholderivaten

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie
vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Universität Basel

von
Hans Christian Guggisberg
aus Niedermuhlern BE

1971

AG Buchdruckerei B. Fischer, Münsingen

Die beschleunigte Fragmentierungs-Eliminierungs-reaktion bei γ-Aminoalkoholderivaten

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der

Universität Basel

von

Hans Christian Guggisberg

aus Niedermuhlern BE

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546026_0063

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. C.A. Grob

Dr. Ch. Tamm

Basel, den 9. März 1971

Prof. Dr. H.P. Laubscher

Dekan

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut für Organische Chemie der Universität unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob ausgeführt.

Ich danke Herrn Professor Grob für seine stete Hilfsbereitschaft und sein reges Interesse an dieser Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

THEORETISCHER TEIL

1. Einleitung und Problemstellung 1
2. Synthesen 26
3. Resultate 38
4. Diskussion 55

EXPERIMENTELLER TEIL

5. Synthesen 67
6. Ringöffnungsversuche 83
7. Präparative Solvolysen 85
8. Kinetische Messungen 93

ZUSAMMENFASSUNG 96

LITERATURVERZEICHNIS 99

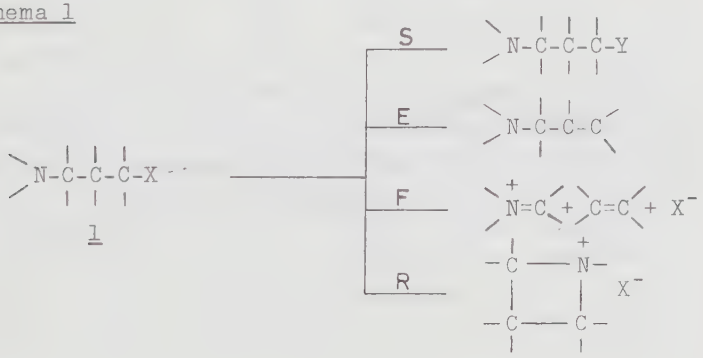
CURRICULUM VITAE 103

A. THEORETISCHER TEIL

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

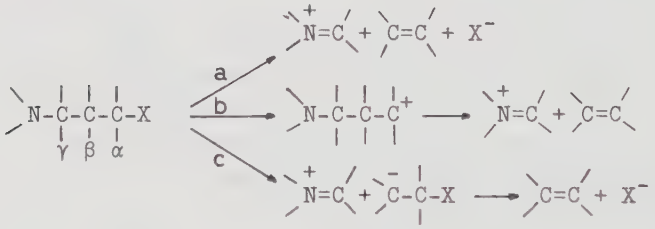
Die heterolytische Fragmentierung [1] ist ein weitverbreiteter Reaktionstyp in der organischen Chemie. Die wohl gründlichste Studie des Mechanismus von Reaktionen dieser Art wurde mit γ-Aminohalogeniden [1] durchgeführt. Diese sind in Form ihrer freien Basen unter solvolytischen Bedingungen direkt fragmentierbar, was die kinetische Untersuchung stark erleichtert. Bei der Solvolyse von γ-Aminohalogeniden ist allerdings mit vier Reaktionswegen zu rechnen, nämlich Substitution (S), Elimination (E), Fragmentierung (F) und Ringschluss (R) [2]. Für jede dieser möglichen Reaktionen existieren optimale Bedingungen, wobei Struktur, Stereochemie und Reaktionsmedium die ausschlaggebenden Faktoren sind.

Schema 1



Obwohl die strukturellen und elektronischen Bedingungen, sowie die Zahl der gelösten Bindungen bei allen heterolytischen Fragmentierungen gleich sind, kann die zeitliche Folge der Ablösung der einzelnen Fragmente bei dieser Reaktion verschieden sein. Im folgenden werden die einzelnen Mechanismen anhand der Fragmentierung von γ-Aminohalogeniden besprochen.

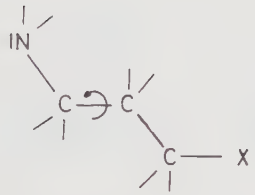
Schema 2



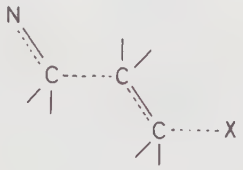
Der einstufige Weg a) wird als synchroner Mechanismus bezeichnet, da die C_α-X und die C_β-C_γ-Bindung gleichzeitig gelöst werden. Die Prozesse b) und c) sind zweistufig, wobei im ersten Fall ein Carboniumion, im zweiten ein Carbanion als Zwischenstufe auftritt. Die Mechanismen a) und b) treten in vielen Fällen auf [1b], Mechanismus c) ist jedoch selten und konnte erst kürzlich mit Sicherheit nachgewiesen werden [3].

1.1) Der synchrone Mechanismus

Eine gleichzeitige Ablösung des Imoniumions und des Nukleofugen X von der mittleren Gruppe -C-C- ist an gewisse stereoelektronische Bedingungen gebunden. So müssen sowohl die C_α-X-Bindung als auch das Orbital des freien Elektronenpaares des Stickstoffes antiständig und parallel zur C_β-C_γ-Bindung gerichtet sein. Diese Forderung erfüllt z.B. die vollgestaffelte Konformation (2a), aber auch die Rotameren, die durch Drehung (Pfeil) um die C_β-C_γ-Bindung hervorgehen.



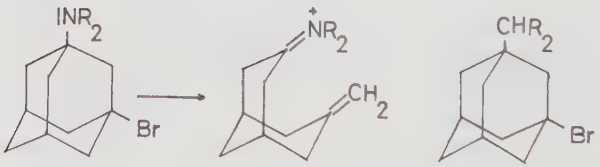
2a



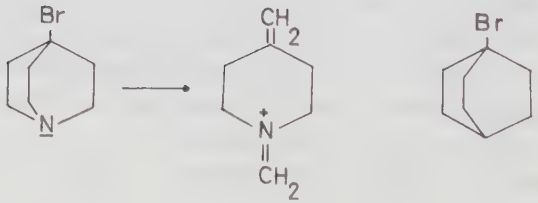
3

Bei diesen Rotameren ist eine maximale Ueberlappung der sich ausbildenden p-Orbitale im Uebergangszustand (3) gewährleistet. Infolge der Beteiligung des freien Elektronenpaares der Aminogruppe im Uebergangszustand ist die Ionisationsgeschwindigkeit (k) gegenüber derjenigen der homomorphen Verbindung (k_h) - welche statt der Aminogruppe eine sterisch gleichwertige Alkylgruppe besitzt - erhöht. Diese

Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit, d.h. $k/k_h > 1$, wird als frangomerer Effekt bezeichnet [1b) 4)] und dient zum Nachweis des synchronen Fragmentierungsmechanismus. Die für diesen Mechanismus notwendige Molekülgeometrie ist in der Regel nur in starren Molekülen wie 3-Brom-aminoadamantan [4)] (4) oder 4-Bromchinuclidin [5)] (5) gewährleistet, welche auch bedeutend schneller reagieren als ihre Homomorphen (6) und (7) und bei der Solvolyse quantitative Fragmentierung erleiden.



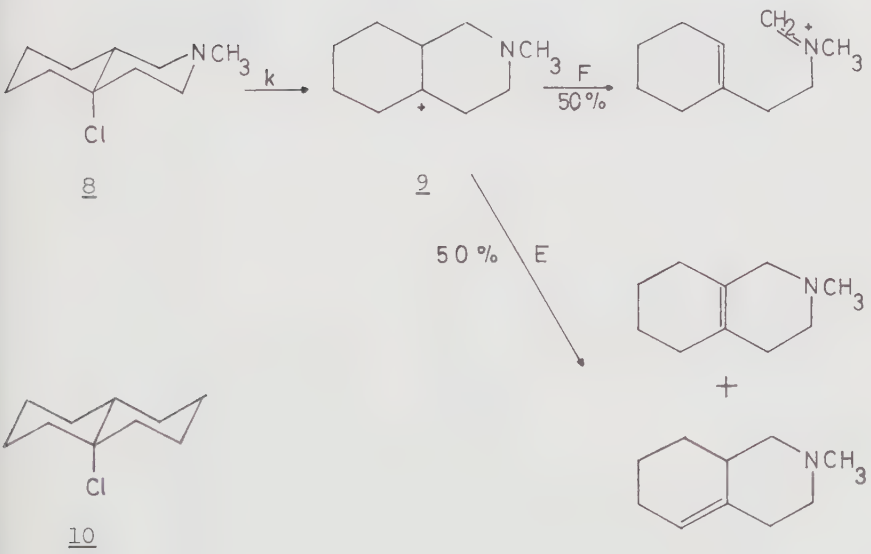
4 6



5 7

1.2) Der zweistufige Carboniumion-Mechanismus

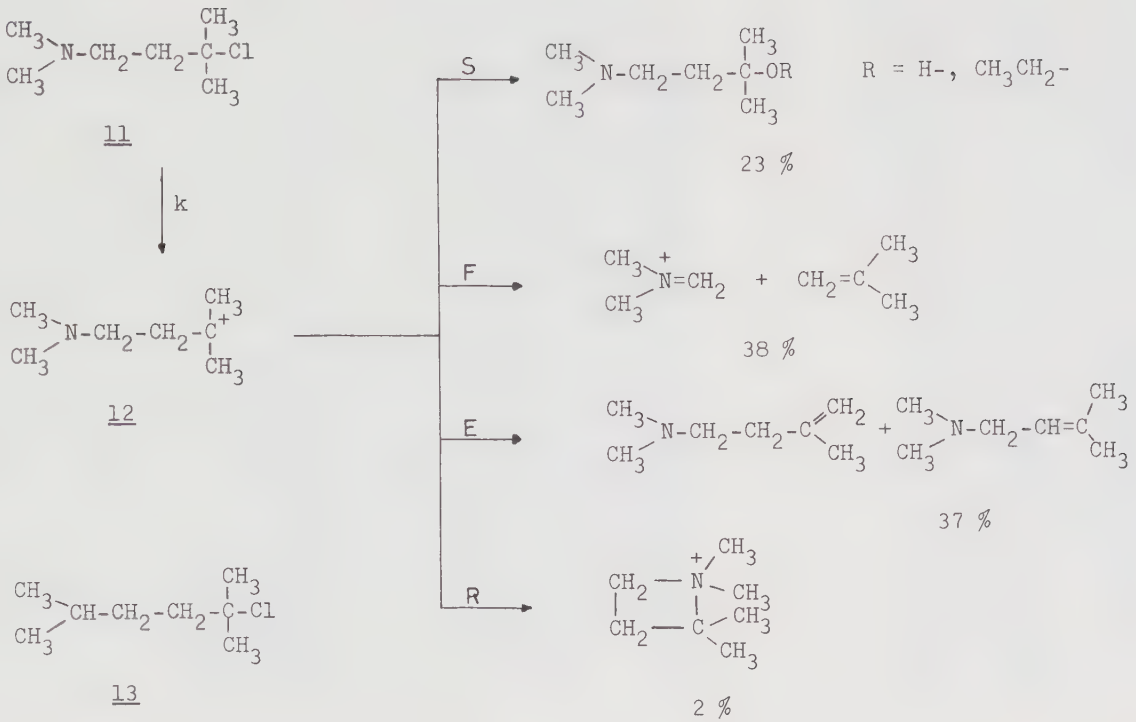
Die Fragmentierung erfolgt in zwei Schritten, wenn aus strukturellen Gründen die oben formulierte Orientierung der Atomfolge N-C-C-C-X erschwert oder verhindert ist. Dies ist z.B. beim 10-Chlor-trans-decahydroisochinolin (8) der Fall, dessen C-Cl-Bindung sich nicht antiparallel zur $C_\beta - C_\gamma$-Bindung einstellen kann [6]. Im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erfolgt die Ionisation zum Carboniumion (9), aus dem sich in schnellen Folgereaktionen Fragmentierungs- und Eliminierungsprodukte bilden.



Die Reaktionsgeschwindigkeit beträgt nur noch 1/5 derjenigen der homomorphen Verbindung (10), da sich die Aminogruppe nicht direkt an der Ionisierung beteiligen kann. Ihr Elektronen-ziehender, induktiver Effekt erschwert eher die Bildung des Carboniumions (9). Ein Verhältnis $k/k_h < 1$ und das Auftreten von Elimination und Substitution neben Fragmentierung dienen somit zum Nachweis des zweistufigen Carboniumion-Mechanismus.

Interessanterweise reagieren auch offenkettige, frei drehbare γ-Aminohalogenide mit tertiärem Nukleofug, wie 3-Chlor-N,N,3-trimethylbutylamin (11) nach dem zweistufigen Carboniumion-Mechanismus, obwohl die zur synchronen Fragmentierung geeigneten Konformationen, wie die vollgestaffelte Konformation (2a), ohne ersichtliche sterische Hinderung eingenommen werden können [2]. Bei der Solvolyse erhält man sämtliche zu erwartenden Folgeprodukte des Carboniumions (12) in verlangsamter Reaktion ($k/k_h = 0{,}52$).

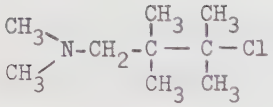
Schema 3



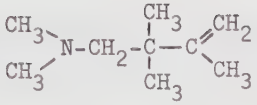
Dieses Resultat zeigt, dass allein die Möglichkeit der freien Drehbarkeit um die Bindungen C_α-C_β und C_γ-N die synchrone Fragmentierung gegenüber der Ionisation zu einem γ-Aminocarboniumion zu verlangsamen vermag. Diese Erscheinung kann damit zusammenhängen, dass sich die Moleküle infolge der Wärmebewegung nicht genügend oft oder genügend lang in den zur synchronen Fragmentierung geeigneten Konformationen aufhalten.

1.3) Der beschleunigte kombinierte Mechanismus

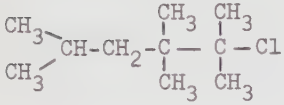
Ueberraschenderweise ändert sich dieses Bild wieder, wenn im obigen System (11) weitere Methylgruppen in β- oder γ-Stellung eingeführt werden. Die α,α, β,β-tetramethylierte Verbindung (21a) reagiert z.B. 125 mal rascher als ihr Homomorphes (23a), wobei neben Fragmentierungsprodukten auch 30 % Eliminierungsprodukt (25a) gebildet wird (Tabelle 1). Diese Reaktion ist unimolekular und unabhängig von externen Basen. Die beschleunigte Fragmentierung ist somit von einer beschleunigten Eliminierung begleitet, was auf eine Beteiligung des Stickstoffes bei der Ionisation zurückzuführen ist.



21a



25a



23a

Zur Deutung dieser beschleunigten Bildung von Fragmentierungs- und Eliminierungsprodukten sind mehrere Mechanismen postuliert worden, die auf verschiedenen Zwischenprodukten bzw. Uebergangszuständen beruhen. Im folgenden werden diese Mechanismen sowie die zu ihrer Ueberprüfung durchgeführten Versuche kommentiert.

Tabelle 1 Solvolyse von γ-Aminohalogeniden in 80 % Aethanol

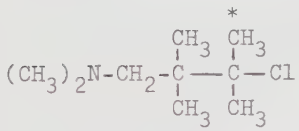
R - CH_3 CH_3 / $C-CH_2-C-Cl$ / CH_3 CH_3	$k_{25°}$	k/k_h	k_{rel}	% Produkt
H_2N - 14a [7b]	$6{,}27\cdot10^{-4}$	2,3	1	30F 70E [a]
CH_3NH - 15 [7b]	$3{,}27\cdot10^{-3}$	7,9	5,2	44F 56E [a]
$(CH_3)_2N$ - 16 [7b]	$1{,}76\cdot10^{-2}$	26,1	28,0	79F 21E [b]
ΦCH_2NH - 17 [8]	$5{,}94\cdot10^{-3}$		9,5	54F 46E
R - $CH_2-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-Cl$				
H_2N - 18 [9]	$2{,}31\cdot10^{-3}$		1	75F
CH_3NH - 19 [9]	$2{,}10\cdot10^{-3}$		0,9	70F
$(CH_3)_2N$ - 21a [10)11)]	$6{,}16\cdot10^{-3}$	125	2,7	70F 30E [c]
$\Phi(CH_2)_2N$ - 20 [9]	$1{,}39\cdot10^{-3}$		0,6	60F

a) endständiges Olefin b) 63 % endständiges und 37 % mittelständiges Olefin c) sowohl in 80 % EtOH wie in H_2O

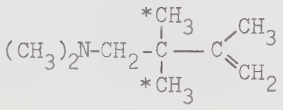
1.3.1) Bildung eines nichtklassischen, verbrückten Carboniumions [11) 12)]

So könnte die beschleunigte Ionisation auf der Beteiligung der Aminogruppe in einem symmetrischen, nichtklassischen, verbrückten Kation vom Typus (26) beruhen, wie dies zur Erklärung der Beschleunigung gewisser Ionisationsprozesse durch Nachbargruppen postuliert wurde (S. Winstein), vgl. z.B. W. Lwowski [13)].

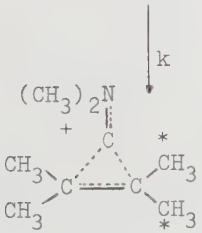
Schema 4



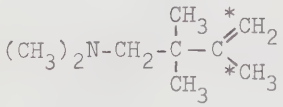
21c



25d



26



25c

In diesem Falle müssten bei der Solvolyse der ^{14}C-markierten Verbindung (21c) Aminoolefine mit der Aktivitätsverteilung, wie sie in (25c) und (25d) angegeben sind, entstehen. W. Raudenbusch konnte durch Abbaureaktionen zeigen, dass nur das Olefin mit der Aktivitätsverteilung wie in (25c) angegeben auftritt. Es ist somit ausgeschlossen, dass die Reaktion über das symmetrische Kation (26) verläuft.

In diesem Zusammenhang untersuchte W. Raudenbusch ebenfalls den Einfluss des Grades der Methylierung am Stickstoff auf die Reaktionsgeschwindigkeit und die Produktzusammensetzung (Tabelle 1). Im übrigen wurde im Falle des Aminochlorides (21a) auch das entsprechende Bromid (27) und Jodid (28) untersucht. Diese drei Verbindungen führen zu annähernd den gleichen Produktzusammensetzungen [10) 11)] (Tabelle 2).

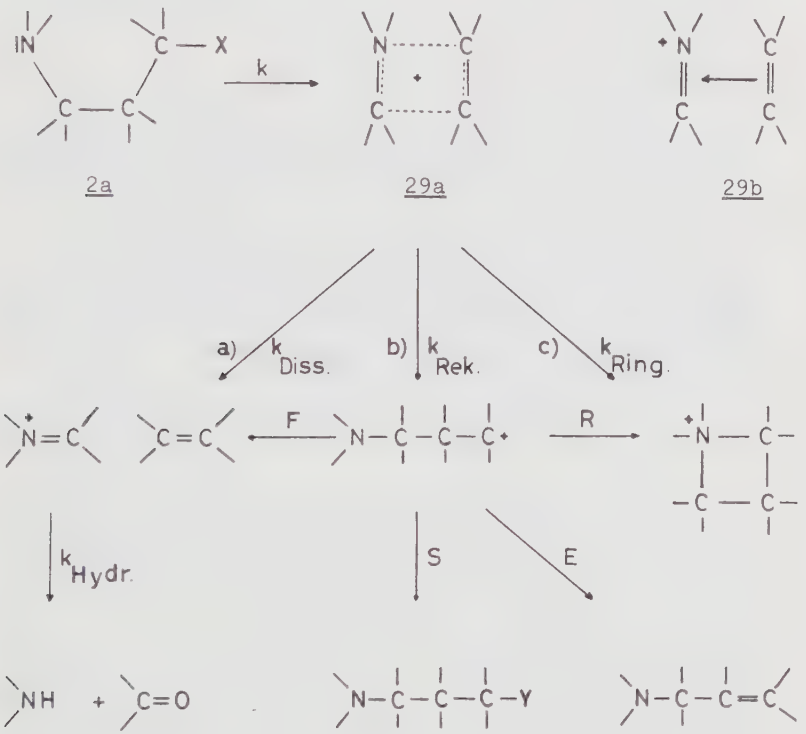
Tabelle 2 Solvolyse von γ-Aminohalogeniden in 80 % Aethanol

$(CH_3)_2N\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}X$	$k_{0°}$	k_{rel}	% Produkt
21a [10) 11)] - Cl	$2{,}78\cdot10^{-4}$	1	70F 30E
27 [10) 11)] - Br	$3{,}27\cdot10^{-2}$	117	68F 30E
28 [10)] - J			76F 16E[a)]

a) in H_2O

1.3. 2) Synchrone Fragmentierung und anschliessende teilweise Rekombination.

Schema 5



2a 29a 29b

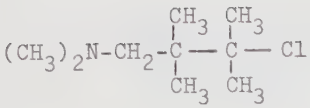
Bei diesem Prozess tritt im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt eine synchrone Fragmentierung ein. Aber statt dass sich die entstehenden Fragmente trennen (vgl. Mechanismus a) S. 3) bilden sie ein Zwischenprodukt, das wie (29a) als unsymmetrisches, nichtklassisches Kation oder als π-Komplex wie (29b) wiedergegeben werden kann. Dieses Zwischenprodukt kann sich auf drei Arten stabilisieren:

a) Der Komplex dissoziiert in die freien Fragmente (k_{Diss}) unter anschliessender Hydrolyse des Imoniumions ($k_{Hydr.}$).

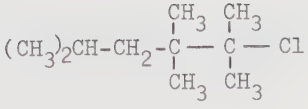
b) Es tritt Rekombination zu einem klassischen Carboniumion ein ($k_{Rek.}$), das in bekannter Art (vgl. Mech. b) S. 5) zu Fragmentierungs-, Substitutions-, Eliminations- und Ringprodukten führen kann.

c) Es rekombiniert zu einem Azetidiniumion (k_{Ring}).

Dieser Mechanismus erklärt wohl die beschleunigte Solvolyse der in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen, jedoch nicht die Tatsache, dass neben Fragmentierungsprodukten nur Eliminierungsprodukte gefunden werden. Es wäre zu erwarten, dass die Geschwindigkeitskonstanten der Folgereaktionen der Kationе (29a) und (29b) durch Lösungsmittel verschieden beeinflusst werden, was sich in einer Aenderung der Produktzusammensetzung bemerkbar machen würde. Bei der Solvolyse des γ-Aminochlorides (21a) jedoch erhielt F.A. Jenny sowohl in 80 % Aethanol wie in Wasser die gleiche Produktzusammensetzung [11] (vgl. Tabelle 1).



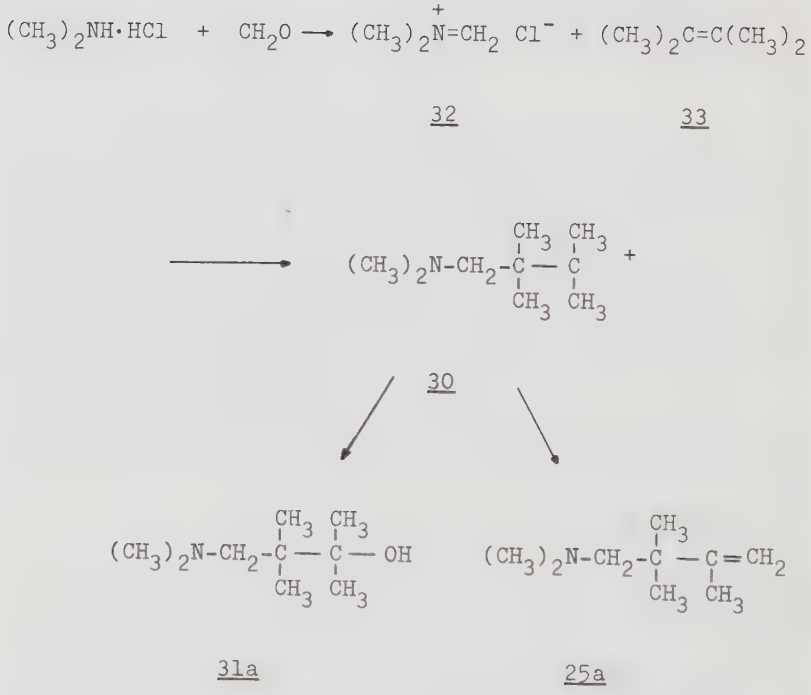
21a



23a

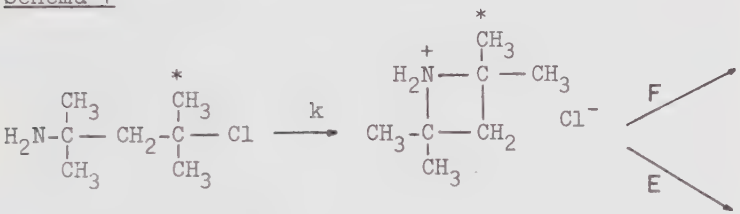
Im weiteren wurde versucht, durch Umkehrung der Fragmentierungsreaktion γ-Aminoalkylderivate wie (25a) oder (31a) zu erhalten. Eine solche Aminomethylierung [14] (Mannich-Reaktion) von Olefinen ist z.B. bei Styrol-Derivaten [15] bekannt. W. Raudenbusch erhielt jedoch bei der Kondensation des Imoniumsalzes (32) mit Tetramethyläthylen (33) erst unter drastischen Bedingungen (Rückfluss in Eisessig) [15a] Spuren des Aminoolefins (25a) (3 - 5 %). Es ist daher unwahrscheinlich, dass die beschleunigte Fragmentierungs-Eliminierungsreaktion von (21a) und den andern γ-Aminochloriden nach diesem Mechanismus verläuft.

Schema 6


(CH3)2NH·HCl + CH2O
(CH3)2N+=CH2 Cl−
(CH3)2C=C(CH3)2
32
33
(CH3)2N-CH2-C(CH3)2-C(CH3)2 +
30
(CH3)2N-CH2-C(CH3)2-C(CH3)2-OH
(CH3)2N-CH2-C(CH3)2-C=CH2
31a
25a

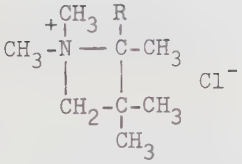
1.3.3) Anchimer beschleunigte Ringbildung mit anschliessender Ringöffnung zu Fragmentierungs- und Eliminierungsprodukten [11) 12)]

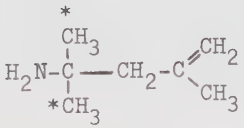
Schema 7



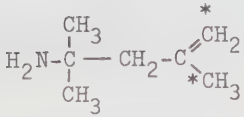
14c

34





35a



35b

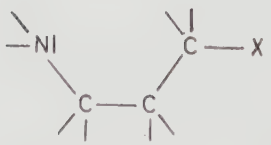
36 R = H

37a R = CH_3

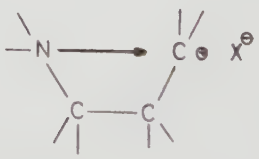
Offenkettige γ-Aminohalogenide können eine interne, nukleophile Substitution (S_Ni) zu einem Azetidiniumsalz wie

(34) erleiden [12]. Diese Reaktion entspricht einer intramolekularen S_N2-Reaktion und wird auch bei primären und sekundären γ-Aminohalogeniden beobachtet [10) 11)]. Tritt z.B. bei der Solvolyse des tertiären Aminochlorides (14c) das symmetrische Azetidiniumion (34) als Zwischenstufe auf, so müsstendurch Ringöffnung die radioisomeren Olefine (35a) und (35b) entstehen. A. Friederang konnte jedoch zeigen, dass bei der Solvolyse von (14c) nur das Olefin mit der Radioaktivitätsverteilung von (35b) gebildet wird [17]. In Vorversuchen erwiesen sich die quarternären Azetidiniumsalze (36) und (37a) unter solvolytischen Bedingungen als stabil [11]. Diese Resultate lassen es daher als unwahrscheinlich erscheinen, dass die beschleunigte Fragmentierungs-Eliminierungsreaktion über dasselbe Azetidiniumion verläuft, was jedoch der genaueren Nachprüfung bedarf.

1.3.4) Bildung eines intramolekular solvatisierten Carboniumions [11) 12)]



2b



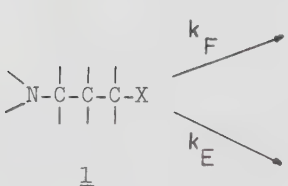
38

In diesem Falle wird angenommen, dass die Aminogruppe die Ionisation unterstützt, indem sie das als Zwischenprodukt entstehende Carboniumion durch interne Solvation [18] gemäss (38) stabilisiert, ohne dass es aber zu einer kovalenten Bindung zwischen dem α-C-Atom und dem N-Atom kommt. Diese Solvation ist analog der Stabilisierung eines Carboniumions durch polare Lösungsmittel. Eine derartige elektrostatische Wechselwirkung zwischen Aminogruppe und Carboniumion ist nur bei der quasi-cyclischen Konformation (2b) möglich. Die Beteiligung der Aminogruppe am Ionisierungsprozess ist bei den in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen besonders günstig, weil die Häufigkeit von quasi Ringkonstellationen durch geminale Methylgruppen am β- oder γ-C-Atom erhöht wird [19]. Das Konzept der internen Solvation erklärt die beschleunigte Fragmentierung und Eliminierung am besten, doch konnte bis heute dieser Mechanismus nicht experimentell belegt werden.

1.3.5) Gleichzeitige synchrone Fragmentierung und anchimer beschleunigte Eliminierung [12) 16)]

Die bisher besprochenen Interpretationen sehen einen gemeinsamen geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für Fragmentierung und Eliminierung vor. Es besteht aber auch die Möglichkeit der Kombination zweier beschleunigter Reaktionen, die nebeneinander ablaufen, nämlich eine synchrone Fragmentierung und eine beschleunigte Eliminierung [12].

Schema 8

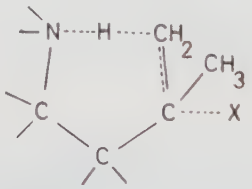


synchrone Fragmentierung

1

beschleunigte Eliminierung

Im Falle der γ-Aminohalogenide ist die Elimination gemäss (39) zu formulieren, d.h. die Beschleunigung gegenüber dem homomorphen Alkylhalogenid kommt dadurch zustande, dass eine im Molekül vorhandene Base, nämlich die Aminogruppe, die Eliminierung auslöst.

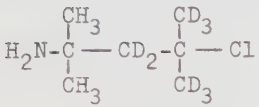


39

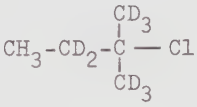
Die Formulierung entspricht insofern dem bimolekularen E2-Mechanismus als er Basen-induziert ist und die Ablösung des β-Wasserstoffatoms und des Nukleofugs X gekoppelt ist. Hingegen ist bei dieser Anordnung die Base ein Bestandteil des Substrates und wirkt bei der Ablösung des β-Protons als Nachbargruppe mit. Dieser Mechanismus wurde deshalb als anchimer unterstützte Elimination

bezeichnet [16].

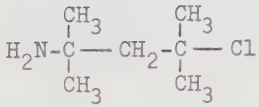
Eine deratige Elimination sollte einen deutlichen primären Deuterium-Isotopeneffekt von 3-8 zeigen, wie es bei E2-Eliminationen der Fall ist [20].



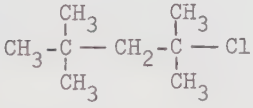
14b



40



14a



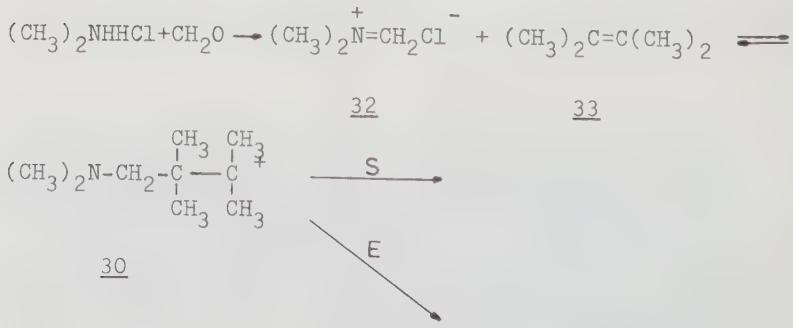
(41a)

Bei der achtfach deuterierten Verbindung (14b) wurde von A.M. Braun ein Isotopeneffekt k/k_D von 1,95 bei 25° gemessen [8]. Da aber bereits tertiäre Alkylchloride vom Typus (40) einen sekundären Deuterium-Effekt von 2,35 aufweisen [21a], kann es sich hier nicht um einen primären Effekt handeln. Allerdings wies das

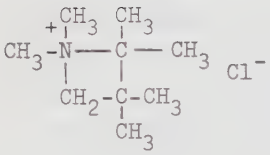
Aminochlorid (14a) nur eine Beschleunigung von 2,3 gegenüber dem homomorphen Chloralkan (41a) auf, so dass der kombinierte Mechanismus nicht endgültig ausgeschlossen werden konnte.

Es liegt in der Natur des Mechanismus 1.3.4, dass es eher möglich erschien, die alternativen Mechanismen 1.3.1-3 und 1.3.5 auszuschliessen, als diesen zu beweisen. Nachdem Mechanismus 1.3.1 bereits von W. Raudenbusch ausgeschlossen werden konnte, waren für diese Arbeit folgende Aufgaben gestellt:

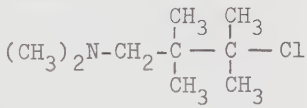
1. Durch sorgfältige Versuche sollte nachgeprüft werden, ob sich Dimethylamin und Formaldehyd, bzw. das daraus gebildete Imoniumion (32), unter solvolytischen Bedingungen mit Tetramethyläthylen (33) zum γ-Aminocarboniumion (30), bzw. dessen Folgeprodukte vereinigen lassen. Wenn nicht, dann wäre ein weiterer Grund zum Ausschluss des Mechanismus 1.3.2 gegeben.



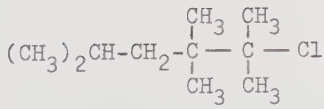
2. Ferner sollte das Verhalten des 1,1,2,2,3,3-Hexamethylazetidiniumions in (37a) nochmals unter den verwendeten Reaktionsbedingungen untersucht werden. Erwiese sich dieses als beständig, so käme es als Zwischenprodukt der Fragmentierungs-Eliminierungsreaktion des Aminochlorides (21a) nicht in Frage und damit entfiele auch der Mechanismus 1.3.3, d.h. die anchimer beschleunigte Ringbildung.



37a



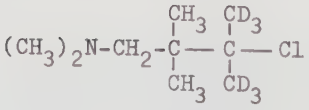
21a



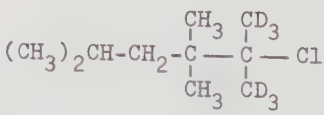
23a

3. Schliesslich war der Isotopeneffekt bei der Fragmentierungs-Eliminierungsreaktion von 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethyl-butylamin (21a) in 80 % Aethanol zu

bestimmen. Letztere Verbindung weist mit k/k_h = 125 von allen bisher untersuchten γ-Aminohalogeniden, die nach dem beschleunigten Fragmentierungs-Eliminierungs-Mechanismus ablaufen, die grösste Beschleunigung auf gegenüber der entsprechenden homomorphen Verbindung, nämlich 2-Chlor-2,3,3,5-tetramethyl-hexan (23a). Somit wird in diesem Falle der geschwindigkeitsbestimmende Schritt durch die Aminogruppe stark unterstützt, was zur Ausschliessung des Mechanismus 1.3.5 besonders wichtig ist. Handelt es sich nämlich bei der Bildung von 30 % Eliminierungsprodukt um eine anchimer beschleunigte Eliminierung (42) gemäss Mechanismus 1.3.5, dann entfallen 30 % der beobachteten Beschleunigung von 125 auf die Eliminationsreaktion, was sich wiederum in einem deutlichen primären Isotopeneffekt äussern sollte. Es war daher ein weiteres Ziel dieser Arbeit, dieses hexadeuterierte Chlorid(21b) zu synthetisieren und dessen Reaktionsgeschwindigkeit und Produkte mit denen des nichtdeuterierten Chlorides (21a) zu vergleichen.

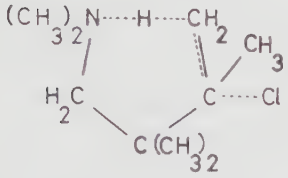


21b

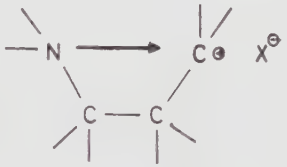


23b

Um einen Anhaltspunkt über die Grösse des sekundären Isotopeneffektes bei tertiären Chloriden dieser Art zu erhalten, war zudem die hexadeuterierte homomorphe Verbindung (23b) herzustellen und zu untersuchen. Diese Verbindung reagiert sicher nach dem S_N1-El-Mechanismus, d.h. über ein Carboniumion. Reagiert nun das γ-Aminochlorid (21a) bzw. (21b) über ein intramolekular solvatisiertes Carboniumion (38), so war mit einem sekundären Isotopeneffekt derselben oder ähnlicher Grösse zu rechnen.



42



38

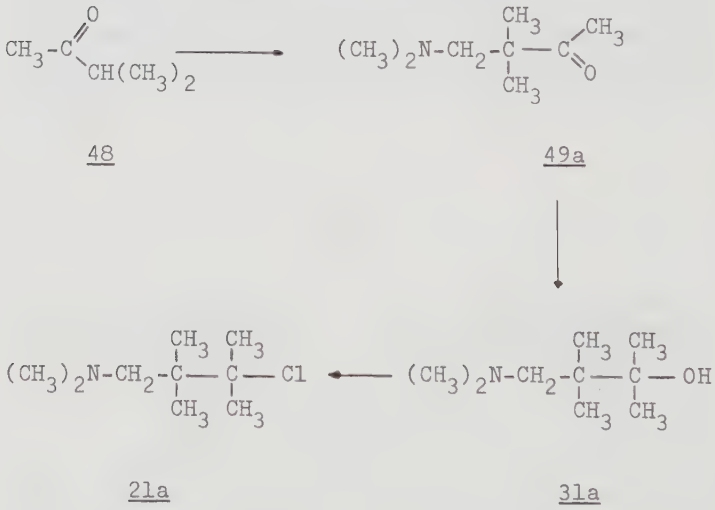
2. SYNTHESEN

2.1) Aminoverbindungen

3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamin (21a)

Das Chlorid (21a) wurde nach einem von F.A. Jenny und W. Raudenbusch [10) 11)] ausgearbeiteten Verfahren hergestellt *.

Schema 9



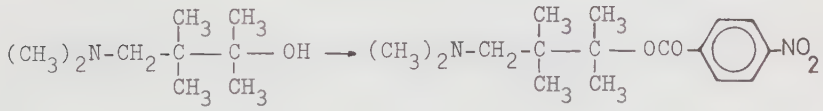
48 49a 21a 31a

* geringfügige Aenderungen der Arbeitsvorschriften werden im experimentellen Teil beschrieben.

Das Methylisopropylketon (48) wurde in einer Mannich-Reaktion mit Formaldehyd und Dimethylaminhydrochlorid in das Aminoketon (49a) übergeführt, und anschliessend mit Methyllithium zum Aminoalkohol (31a) umgesetzt. Durch Erhitzen des Alkohols (31a) im Bombenrohr mit einer bei -15° C mit Chlorwasserstoff gesättigten Chloroform-Lösung erhielt man das gewünschte Chlorid (21a).

4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butyl-p-nitrobenzoat (22a)

Der Aminoalkohol (31a) wurde mit metallischem Kalium in abs. Toluol umgesetzt und das so gebildete Alkoholat mit p-Nitrobenzoylchlorid zur Reaktion gebracht. Die Ausbeute an reinem p-Nitrobenzoat (22a) betrug 65 %. Versuche, das p-Nitrobenzoat (22a) durch Umsetzung von p-Nitrobenzoylchlorid in Pyridin zu erhalten, schlugen fehl.

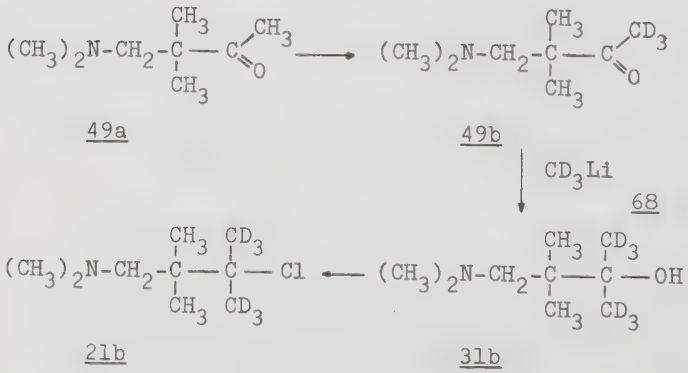


31a 22a

3-Chlor-N,N,2,2-tetramethyl-3-methyl-d_3-4,4,4-d_3-butylamin (21b)

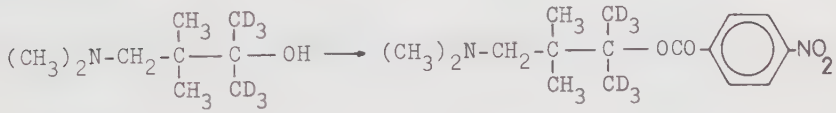
In Analogie zu Arbeiten von C. Rappe und W.H. Sachs [22] wurde das Aminoketon (49a) in einer säurekatalysierten Austauschreaktion (DJ in D_2O) in das deuterierte Keton (49b) übergeführt. Die Grignard-Reaktion mit Trideuteromethyljodid (68) - das analog zu einer Vorschrift von A.I. Vogel [23] aus Tetradeuteromethanol, Phosphor und Jod in 91 % Ausbeute erhalten wurde - und Lithium, ergab in 83 % Ausbeute den hexadeuterierten Aminoalkohol (31b). Durch Umsetzen von (31b) bei -40° C mit DCl gesättigter Deuterochloroform-Lösung gelang es, das gewünschte Chlorid (21b) in 83 % Ausbeute zu erhalten. Der Deuterchlorwasserstoff wurde durch Einwirken von deuteriertem Wasser auf trockenes Aluminiumtrichlorid gewonnen.

Schema 10



4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-butyl-p-nitrobenzoat (22b)

Das p-Nitrobenzoat (22b) konnte über das Kalium-Salz des deuterierten Aminoalkohols (31b) in 65 % Ausbeute erhalten werden.

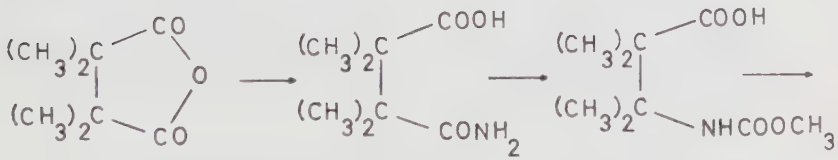


31b 22b

2.2) 1,1,2,2,3,3-Hexamethylazetidiniumchlorid (37a)

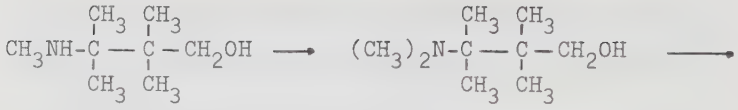
Das Azetidiniumchlorid (37a) wurde nach einem von F.A. Jenny [11] ausgearbeiteten Verfahren hergestellt *.

Schema 11

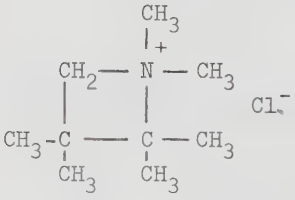


50 51 52

* geringfügige Aenderungen der Arbeitsvorschriften werden im experimentellen Teil beschrieben.



53 54



37a

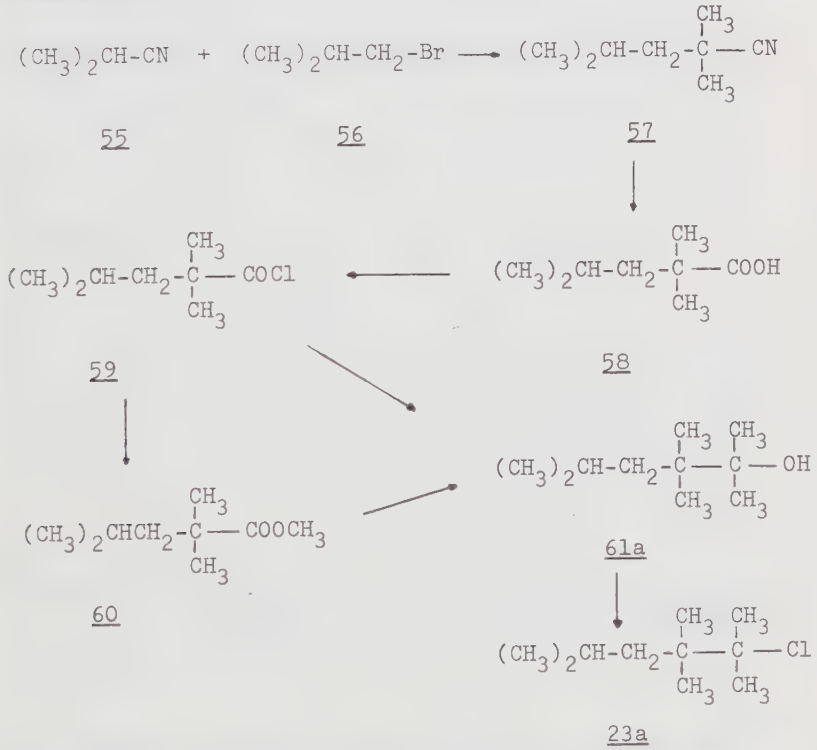
Das Tetramethylbernsteinsäureanhydrid (50) [24] wurde in konzentriertem, wässrigem Ammoniak zum Halbamid (51) geöffnet und anschliessend einem Hofmann-Abbau in Methanol unterworfen. Die dabei erhaltene Urethansäure (52) wurde mit Lithiumaluminiumhydrid zum Alkohol (53) reduziert. Die Methylierung zum N,N-Dimethylaminoalkohol (54) mit Methyljodid wurde im Autoklaven bei 100° C durchgeführt. Die Umsetzung des Alkohols (54) oder des entsprechenden Hydrochlorides mit Thionylchlorid ergab direkt das Azetidiniumchlorid (37a).

2.3) Homomorphe Verbindungen

2-Chlor-2,3,3,5-tetramethylhexan (23a)

Das Chlorid (23a) wurde nach einer von F.A. Jenny [11] ausgearbeiteten Vorschrift hergestellt *.

Schema 12



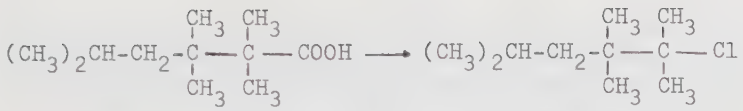
* geringfügige Aenderungen der Vorschrift werden im experimentellen Teil beschrieben.

Isobutylbromid (56) wurde nach der Ziegler'schen Methode mit Isobutyronitril (55) und Diäthylaminlithium zum Nitril (57) kondensiert, das anschliessend zur Säure (58) hydrolysiert wurde. In Abänderung der Vorschrift wurde das durch die Reaktion mit Thionylchlorid erhaltene Säurechlorid (59) nicht direkt mit Methyllithium zum Alkohol (61a) umgesetzt (schlechte Ausbeuten), sondern durch Zugabe von abs. Methanol in den entsprechenden Methylester (60) übergeführt. Versuche, das Nitril (57) durch Behandeln mit methanolischem Chlorwasserstoff in einem Schritt in den Methylester (60) überzuführen, schlugen fehl. Die Umsetzung von (60) mit Methyllithium ergab in 85 % Ausbeute den Alkohol (61a). Das beim Behandeln mit Chlorwasserstoff bei 0° C erhaltene tertiäre Chlorid (23a) erwies sich bei der gaschromatographischen Untersuchung, wie F.A. Jenny schon beobachtet hatte, als Gemisch zweier Komponenten. Bei der neben dem Chlorid (23a) in ca. 20 % Ausbeute gefundenen Komponente, scheint es sich um ein isomeres Chlorid zu handeln; doch wurde auf eine Identifizierung verzichtet *. Weitere Versuche zur Synthese des Chlorides (23a) durch Umsatz von (61a) mit Chlorwasserstoff in Chloroform, Aether oder n-Pentan, wobei Reaktionsdauer und Temperatur variiert wurden, führten immer zum obigen Gemisch.

Als weitere Methode zur Herstellung von tertiären Alkylchloriden bot sich die von J.K. Kochi [25] entwickelte Halodecarboxylierung von Carbonsäuren an.

---

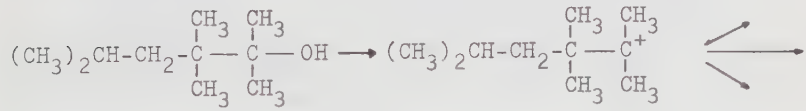
* Versuche, das Gemisch durch präparative Gaschromatographie zu trennen misslangen, da sich die Komponenten auf der Kolonne zersetzten.



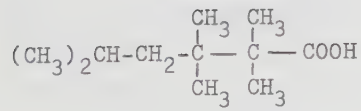
62 23a

Es bestand die Möglichkeit, die erforderliche, unbekannte Säure (62) durch eine Koch-Haaf-Reaktion darzustellen. In Anlehnung an Arbeiten von H. Koch und W. Haaf [26] bzw. Stetter et al. [27] wurde Kohlenmonoxid in Schwefelsäure-Lösung mit dem Alkohol (61a) zur Reaktion gebracht. Es bildete sich jedoch immer ein Säuregemisch, das nicht aufgetrennt werden konnte.

Schema 13



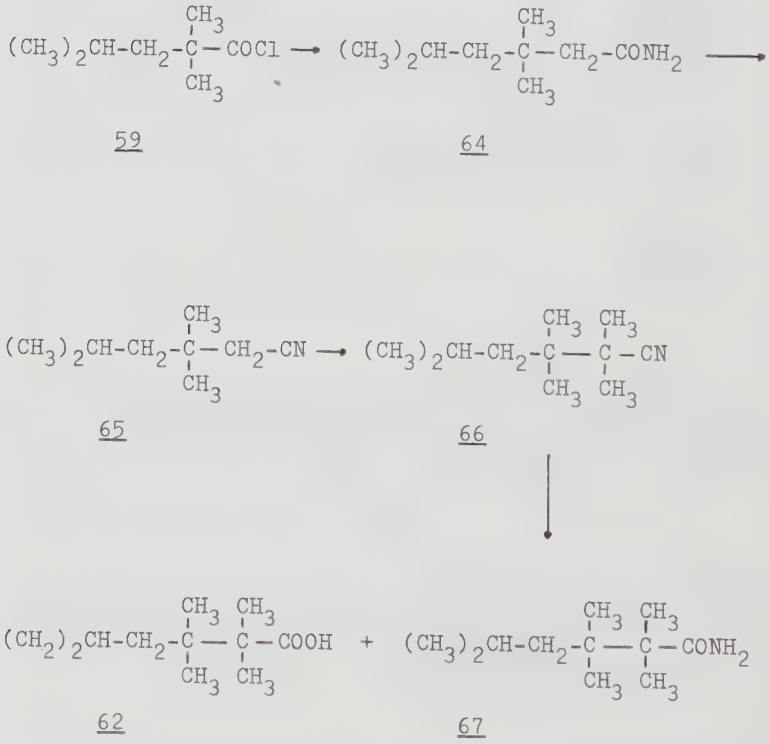
61a 63



62

Es wurde daher versucht, die Säure (62) nach folgendem Schema isomerenrein zu erhalten:

Schema 14



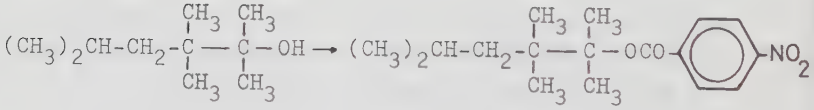
In Anlehnung an Vorschriften von A.I. Vogel [28] konnte aus dem Säurechlorid (59) in 76 % Ausbeute durch eine Arndt-Eistert-Reaktion mit Diazomethan und anschliessendem Verkochen mit ammonikalischer Silberhydroxid-Lösung das unbekannte Amid (64) erhalten werden. Die Umsetzung zum ebenfalls unbekannten Nitril (65) erfolgte in bekannter Art mit Thionylchlorid in 85 % Ausbeute. Die α-Dimethylierung des Nitrils (65) zum noch nicht beschriebenen 2,2,3,3,5-Pentamethylhexanonitril (66) gelang in Anlehnung an Arbeiten von J. Cason et al. [29] in 75 % Ausbeute. Dabei wurde das Nitril (65) in abs. Aether mit Diäthylaminlithium zum Lithiumsalz umgesetzt, und dieses mit Methyljodid zur Reaktion gebracht. Durch Wiederholung dieser Reaktionsfolge konnte auch die zweite Methylgruppe eingeführt werden. Die üblichen Methoden zur sauren Hydrolyse von Nitrilen zu den entsprechenden Carbonsäuren [30] führten bei diesem stark sterisch gehinderten Nitril (66) zu keinem brauchbaren Ergebnis. Auch Erhitzen in einer Lösung von Kaliumhydroxyd in Triäthylenglykol [31] versagte. Ebenso scheiterte der Versuch, das Nitril (66) mit H_2O_2 in alkalischem Milieu zum Amid (67) zu hydrolisieren und dieses nach einer Methode von L. Bouveault [32] mit Natriumnitrit in saurer Lösung zur Säure (62) zu desaminieren. Aus allen Hydrolyseversuchen konnte neben dem eingesetzten Nitril (66) und Verharzungsprodukten nur Spuren eines Amides isoliert werden, das sich als das noch nicht beschriebene 2,2,3,3,5-Pentamethylhexanamid (67) identifizieren liess. Die Strukturen der unbekannten Verbindungen (64), (65), (66) und (67) wurden alle mit IR-, NMR-Spektren und Verbrennungsanalysen belegt.

Da sich weitere Versuche zur Synthese der Säure (62) als zu aufwendig erwiesen, wurde darauf verzichtet,

das Chlorid (23a) in die reaktionskinetischen Untersuchungen einzubeziehen.

2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexyl-p-nitrobenzoat (24a)

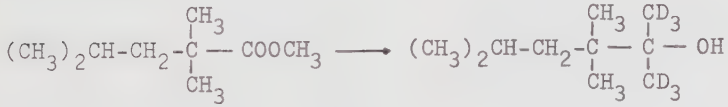
Das unbekannte p-Nitrobenzoat (24a) konnte in 60 % Ausbeute über das Kalium-Salz des entsprechenden Alkohols (61a) erhalten werden.



61a 24a

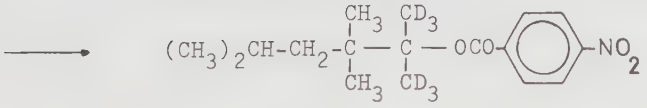
3,3,5-Trimethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-hexyl-p-nitrobenzoat (24b)

Ausgehend von Methyl-2,2,4-trimethylpentanoat (60) konnte durch Addition von Trideuteromethyllithium der Alkohol (61b) in 85 % Ausbeute erhalten werden. Dieser Alkohol (61b) lieferte über das Kalium-Salz in 70 % Ausbeute das gewünschte p-Nitrobenzoat (24b).



60

61b

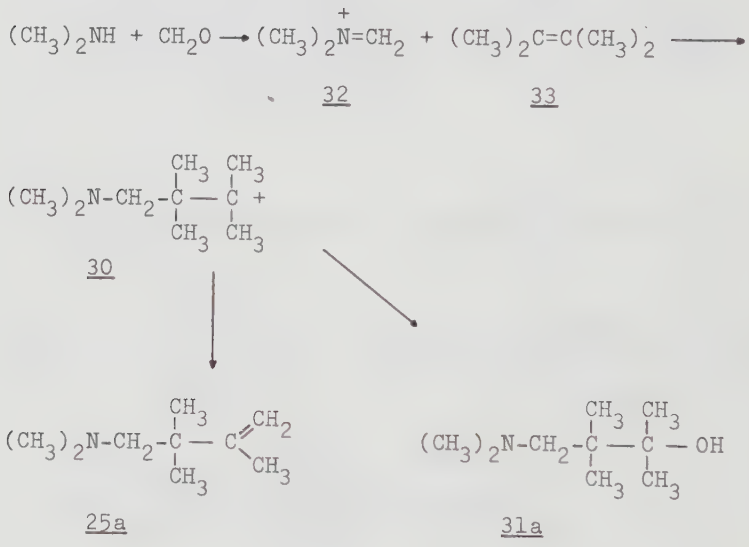


24b

3. RESULTATE

3.1) Versuche zur Aminomethylierung von Tetramethyläthylen (33)

Schema 6



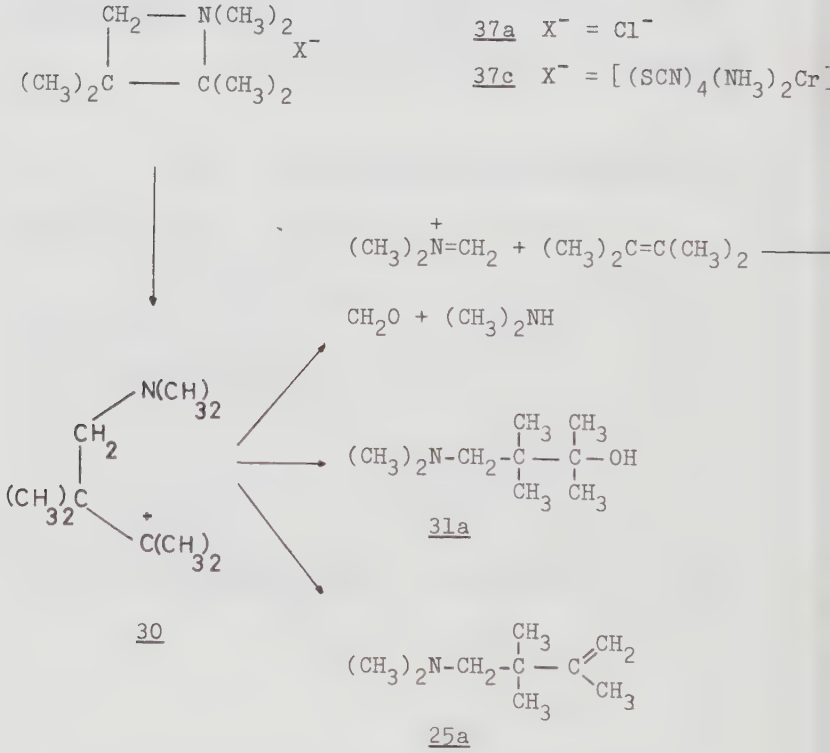
Die Bildung der γ-Aminoalkylderivate (25a) und (31a) ist dann zu erwarten, wenn bei der Mannich Kondensation das Kation (30) entsteht und sich anschliessend durch Substitution und Elimination stabilisiert. Es wurde deshalb versucht, Tetramethyläthylen (33) mit Dimethyl-

amin und Formaldehyd bei verschiedenen Temperaturen und unter Variierung der Konzentrationen umzusetzen (10^{-3} - 1 molare Lösungen in Wasser/EtOH-Gemischen). Trotz langer Reaktionszeit (bis 47 Tage) und relativ hohen Temperaturen (60 - 100° C) konnten keine höhersiedenden, basischen Produkte isoliert werden.

3.2) Ringaufspaltungsversuche

Um endgültig auszuschliessen, dass die Solvolyse des γ-Aminochlorides (21a) nach dem Mechanismus der anchimer beschleunigten Ringbildung und anschliessender Ringöffnung verläuft (Mech. 3, Seite 17) musste geprüft werden, ob sich das 1,1,2,2,3,3-Hexamethylazetidinium-chlorid (37a) unter den zur Solvolyse des Chlorides (21a) erforderlichen Bedingungen als stabil erweist. Oeffnet sich der Azetidinring in (37a) zum γ-Aminocarboniumion (30), so ist mit Eliminierungs-, Substitutions- und Fragmentierungsprodukten zu rechnen. Diese Produkte könnten aber auch direkt aus dem Azetidiniumchlorid (37a) entstehen.

Schema 15



Eine einfache Methode zur quantitativen, gravimetrischen Bestimmung von quaternären Azetidiniumionen besteht in deren Ueberführung in die nahezu wasserunlöslichen Tetraalkylammonium-Reineckate [33]. Tertiäre Amine

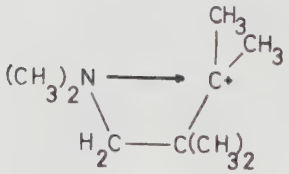
sind in Form ihrer Hydrochloride, d.h. unter sauren Reaktionsbedingungen, als Reineckate ausfällbar, quarternäre Ammoniumverbindungen jedoch auch in basischem Milieu.

Das Azetidiniumchlorid (37a) wurde in Wasser und 80 % Aethanol bei 25° während 30 Min. stehen gelassen. Sowohl aus saurer wie aus alkalischer Reaktionslösung konnte praktisch quantitativ das unzersetzte Azetidiniumion in (37a) als Reineckat (37c) zurückgewonnen werden. Erst unter wesentlich drastischen Bedingungen, nämlich bei 80° und unter Zusatz von einem Aequivalent Natronlauge liess sich der Ring in (37a) in 80 % Aethanol öffnen: nach zweistündiger Reaktionszeit konnten noch 77 %, nach 14-stündiger Reaktionszeit kein unverändertes Azetidin mehr als Reineckat (37c) zurückgewonnen werden. Als einziges Ringöffnungsprodukt entstand das N,N,2,2,3-Pentamethyl-[illegible].

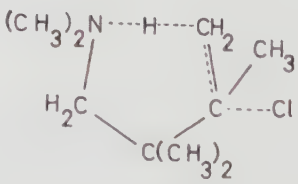
Diese Versuche zeigen, dass das Azetidiniumchlorid (37a) unter solvolytischen Bedingungen stabil ist. Oeffnung tritt erst bei Temperaturen oberhalb 80° ein und zwar ausschliesslich zum Aminoolefin (25a).

3.3) Präparative Solvolysen

Als nächstes stellte sich die Aufgabe, zwischen den in der Einleitung erwähnten Mechanismen 1.3.4 und 1.3.5 zu unterscheiden, d.h. es sollte ermittelt werden, ob die Fragmentierungs-Eliminierungsreaktion des 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamins (21a) über ein intramolekular solvatisiertes Carboniumion (44a) verläuft, oder ob eine synchrone Fragmentierung und eine beschleunigte Eliminierung miteinander konkurrieren.

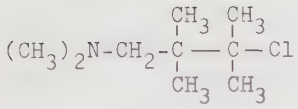


44a

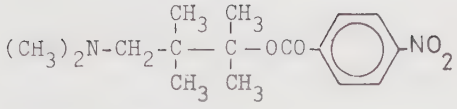


42

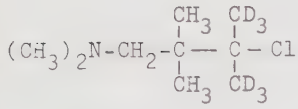
Zunächst wurden die Reaktionsprodukte des Aminochlorides (21a) nochmals genau bestimmt und das hexadeuterierte Aminochlorid (21b) in derselben Weise untersucht. In der Folge zeigte sich, dass das Homomorphe, das 2-Chlor-2,3,3,5-tetramethylhexan (23a), sich nicht in reiner Form herstellen liess. Aus diesem Grunde wurden die p-Nitrobenzoate (22a) und (22b) in die Untersuchung einbezogen. Grundsätzlich wurde versucht, bei sämtlichen präparativen Solvolysen dieselben Reaktionsbedingungen anzuwenden, wie bei den kinetischen Versuchen.



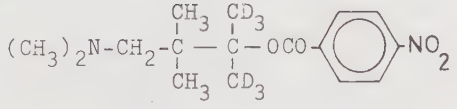
21a



22a



21b

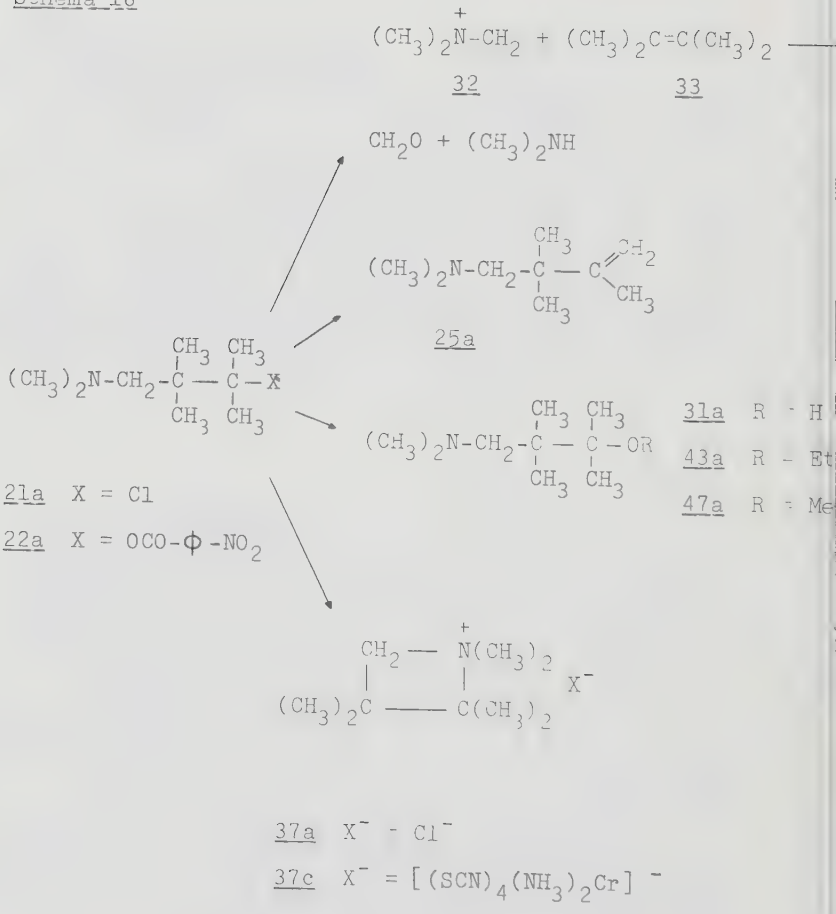


22b

Bei der Solvolyse von γ-Aminochloriden bzw. γ-Amino-p-nitrobenzoaten ist gemäss Schema 16 und 17 grundsätzlich mit der Bildung von vier Arten von Reaktionsprodukten zu rechnen, nämlich mit Fragmentierungs-, Substitutions-, Eliminierungs- und Ringprodukten. Da in erster Linie die Fragmentierungszahl interessierte, stand die analytische Bestimmung der Fragmentierungsprodukte im Vordergrund.

Eine einfache Methode zur quantitativen Bestimmung des Fragmentierungsanteils stellt die Ueberführung des bei der Hydrolyse des Imoniumions (32) entstehenden Formaldehydes in das nahezu wasserunlösliche Methylenbisdimedon (46) dar. Dieses Verfahren gestattet eine gravimetrische Bestimmung der Fragmentierungszahl. Aus der Differenz des theoretisch möglichen und des gefundenen prozentualen Fragmentierungsanteils wurden die bei der Solvolyse entstandenen Eliminierungs- und Substitutionsprodukte berechnet.

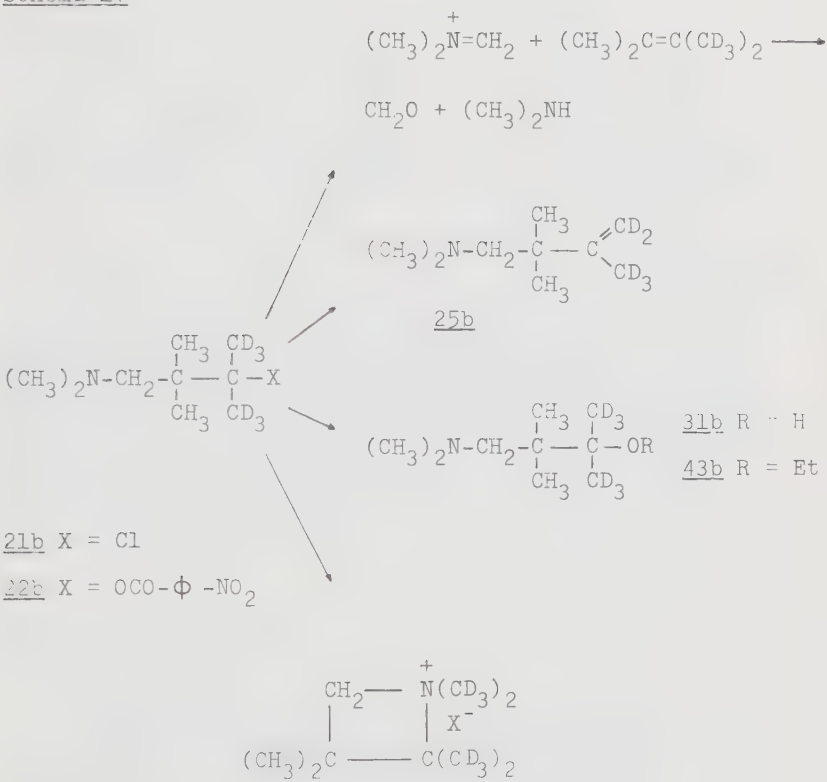
Schema 16



37a $X^- = Cl^-$

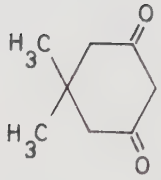
37c $X^- = [(SCN)_4(NH_3)_2Cr]^-$

Schema 17

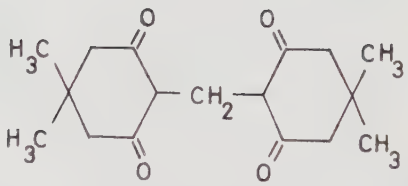


37b $X^- = Cl^-$

37d $X^- = [(SCN)_4(NH_3)_2Cr]^-$



45



46

Die Bestimmung der Fragmentierungszahl geschah, indem der Formaldehyd nach (Methode A) oder schon während (Methode B) der Reaktion mit Dimedon (45) gefällt wurde. Die basischen Eliminations- und Substitutionsprodukte wurden in separaten Versuchen durch Gaschromatographie bestimmt. Durch Zugabe von Reineckesalz zur Reaktionslösung wurde auf etwaiges Ringschlussprodukt geprüft.

3.3.1) Solvolyse des 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamin (21a) und des analogen hexadeuterierten Aminochlorides (21b).

Die Aminochloride (21a) und (21b) wurden als Hydrochloride eingesetzt und durch Zugabe äquivalenter Mengen Triäthylamin freigesetzt. Um festzustellen, ob die Produktzusammensetzungen temperaturabhängig sind, wurden die Solvolysen bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt.

3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamin (21a)

Die Reaktion wurde bei drei Temperaturen verfolgt, nämlich 0°, 20° und 65°. Die Fragmentierungszahl war praktisch unabhängig von der Temperatur und der Bestimmungsmethode. Die gaschromatographische Untersuchung des basischen Produktanteils zeigte nur die Anwesenheit des Aminoolefins (25a). Im weiteren konnte kein Ringschlussprodukt nachgewiesen werden. Die Solvolyse des Aminochlorides (21a) ergab somit 72,6 % Fragmentierung und 27,4 % Eliminierung (vgl. Tabelle 3). Dieses Resultat steht im Einklang mit den Ergebnissen von F.A. Jenny und W. Raudenbusch [10) 11)], welche 72,5 %, bzw. 70 % Fragmentierung fanden.

3-Chlor-N,N,2,2-tetramethyl-3-methyl-d_3-4,4,4-d_3-butylamin (21b)

Die Fragmentierungszahl des deuterierten Analogen war ebenfalls praktisch unabhängig von der Reaktionstemperatur (0 und 20°) und der Bestimmungsmethode. Methode A lieferte 85,8 % und Methode B 85,6 % Fragmentierung. Wie im obigen Fall konnte nur das entsprechende Olefin (25b) und kein Ringschlussprodukt (37b) gefunden werden (vgl. Tabelle 3). Die Fragmentierungszahl ist somit um ca. 13 % höher als bei der nicht deuterierten Verbindung (21a), die Eliminierung entsprechend geringer.

Tabelle 3 Reaktionsprodukte von (21a) und (21b) in 80 % Aethanol (0,01 M) in Gegenwart von $N(Et)_3$ (0,03 M)

	F %	E %	Methode
$(CH_3)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-Cl$	72,6	27,4	A a)
	72,6	27,4	B a) b)
21a			
$(CH_3)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-C(CD_3)_2-Cl$	85,8	14,2	A c)
	85,6	14,4	B c)
21b			

a) Bei 0, 20 und 65° bestimmt

b) Werte unverändert bei Verwendung von 3 Aequiv. NaOH

c) bei 0 und 20°

3.3.2) Solvolyse des 4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butyl-p-nitrobenzoats (22a) und des analogen hexadeuterierten p-Nitrobenzoates (22b)

Die stabileren p-Nitrobenzoate (22a) und (22b) konnten als freie Basen eingesetzt werden. Die Fragmentierungszahl wurde nur nach der Methode A bestimmt, da sich Methylenbisdimedon (46) bei längerem Erhitzen auf 80 - 100° zersetzt [34]. Wie bei den entsprechenden Amino-

chloriden wurden die Solvolysen bei zwei Reaktionstemperaturen durchgeführt, nämlich bei 80 und 100°.

4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butyl-p-nitrobenzoat (22a)

Die gravimetrische Bestimmung der Fragmentierungszahl ergab 62,8 % der Theorie. Der Fragmentierungsanteil war unabhängig von der Menge Triäthylamin (0 bis 2 Aequivalent) sowie von der Reaktionstemperatur. Die gaschromatographische Untersuchung der basischen Solvolyseprodukte zeigte, dass zwei Komponenten gebildet wurden, nämlich das Aminoolefin (25a) und der Aminoalkohol (31a). Die Anteile dieser Komponenten erwiesen sich als temperaturabhängig. So setzte sich der basische Anteil (37,2 % bezogen auf das eingesetzte p-Nitrobenzoat (22a)) bei 80° aus 78 % Olefin (25a) und 22 % Alkohol (31a), bei 100° aus 87% Olefin und 13 % Alkohol und bei 120° aus 90 % Olefin und 10 % Alkohol zusammen (vgl. Tabelle 4). Um festzustellen, ob der Alkohol (31a) in einer Sekundärreaktion durch Addition von Wasser an das Olefin (25a) gebildet wird, wurde der basische Anteil nach verschiedenen Reaktionszeiten untersucht. Es konnten jedoch keine Veränderungen der Zusammensetzung beobachtet werden.

Um weitere Auskunft über den Reaktionsverlauf des p-Nitrobenzoates (22a) zu erhalten, wurde die Solvolyse auch in abs. Methanol durchgeführt. Die Auswertung ergab 56,9 % Fragmentierung, 21,1 % Eliminierung zum Aminoolefin (25a) und 22 % Substitution zum Aminoalkohol (31a). Weder in 80 % Aethanol noch in abs. Methanol konnten auch nur Spuren des Aminoäthyläthers (43a) (vgl. Schema 16) bzw. des Aminomethyläthers (47a) nachgewiesen werden. Dieses

Resultat spricht dafür, dass der Alkohol (31a) durch Umesterung des p-Nitrobenzoates (22a) und nicht durch O-Alkylspaltung entsteht.

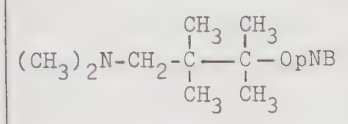
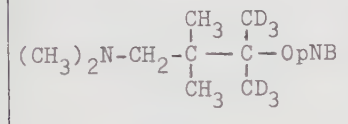
4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-butyl-p-nitrobenzoat (22b)

Die Solvolyse der deuterierten Verbindung (22b) ergab neben 71 % Fragmentierung, 22 % Olefin (25b) und 7 % Alkohol (31b) (vgl. Tabelle 4).

3.3.3) Kontrollversuche zur präparativen Solvolyse der Verbindungen (21a), (21b), (22a) und (22b).

Es ist denkbar, dass sich unter den solvolytischen Bedingungen das γ-Aminoolefin (25a) bzw. der γ-Aminoalkohol (31a) in Sekundärreaktionen verändern, sodass eine höhere Fragmentierungszahl vorgetäuscht würde. Das Olefin (25a) wie auch der Alkohol (31a) wurden daher den Bedingungen der Methode B unterworfen, doch entstand in keinem Falle Methylenbisdimedon (46).

Tabelle 4 Reaktionsprodukte von (22a) und (22b) in 80 % Aethanol (0,01 M)

	Temp.	F %	E %	S %	E : S
 22a	80	62,8	29,0	8,2	78:22
	100	62,8	32,4	4,8	87:13
	120				90:10
	125[a)]	56,9	21,1	22,0	49:51
 22b	100	71,0	22,0	7,0	76:24

a) in abs. Methanol

3.4) Kinetische Messungen

Die RG-Konstanten erster Ordnung der Verbindungen (21a), (21b), (22a) und (22b) wurden in 80-Vol. proz. Aethanol auf konduktometrischem Wege bestimmt [35]. Den Reaktionslösungen wurden jeweils 2 Moläquivalente Triäthylamin zugesetzt (im Falle der Hydrochloridsalze von (21a) und (22b) 3 Moläquivalente). Die RG-Konstanten der homomorphen Verbindungen (24a) und (24b) dagegen mussten aus messtechnischen Gründen nach der Ampullenmethode [36] und durch Titration der entstehenden Säure verfolgt werden. Die RG-Konstanten wurden bei 3 Temperaturen gemessen.

Die Werte sind in Tabelle 5 und 6 zusammengestellt.

Mit Hilfe der Arrhenius-Gleichung wurde nach der Gauss'schen Methode der kleinsten Quadrate die Aktivierungsenergie $E^{\ddagger}$ und der Stossfaktor A berechnet. Für die Berechnung der Aktivierungsentropie $S^{\ddagger}$ wurde eine Formel von A. Streitwieser jr. benützt [37]. Die Aktivierungsenthalpie $H^{\ddagger}$ wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$H^{\ddagger} = E^{\ddagger} - RT \quad (R = \text{Gaskonstante})$$

Die Aktivierungsparameter sind in Tabelle 7 zusammengestellt.

Die Synthesen der Verbindungen (21b), (22b) und (24b) führten nicht zu Produkten, die vollständig hexadeuteriert waren. Um dennoch einen quantitativen Vergleich der Isotopeneffekte zu ermöglichen, war es nötig, die in Tabelle 5 und 6 aufgeführten, beobachteten Isotopeneffekte um einen, dem jeweiligen Deuterierungsgrad entsprechenden Faktor zu korrigieren (vgl. Tabelle 8, Kolonne 1). So beträgt z.B. das RG-Konstanten Verhältnis von (21a) und (21b) 1,55 bei 24,6°; da aber das Chlorid (21b) nach Massenspektrum nur 5,75 Deuterium-Atome pro Molekül enthält, beträgt der Isotopeneffekt für 6,0 Deuterium-Atome: $k_H/k_D = 1{,}55^{6/5{,}75} = 1{,}58$.

Diese Rechnung [38] kann nur unter der Voraussetzung angewendet werden, dass die Isotopeneffekte, welche die beiden α-Methylgruppen hervorrufen, vergleichbar sind, und dass das Deuterium gleichmässig verteilt ist. Diese Bedingungen werden in unserem Falle erfüllt: die beiden α-Methylgruppen sind äquivalent und die gleichmässige Deuteriumverteilung ist durch den Syntheseweg gewährleistet. Die berechneten, korrigierten Isotopeneffekte sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Tabelle 5 RG-Konstanten erster Ordnung der Chloride (21a), (21b), (23a), (14a) und (14b) in 80 % Aethanol (0,001 M) unter Zusatz von Triäthylamin (0,003 M)

	Temp.	k (s^{-1})	k/k_h	k_H / k_D
$(CH_3)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-Cl$ 21a	0,00	$2,78(\pm0,02)\cdot10^{-4}$		$1,77(\pm0,02)$
	14,60	$1,70(\pm0,02)\cdot10^{-3}$		$1,62(\pm0,02)$
	24,60	$5,64(\pm0,02)\cdot10^{-3}$	~120	$1,55(\pm0,01)$
$(CH_3)_2N-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-Cl$ 21b	0,00	$1,57(\pm0,01)\cdot10^{-4}$		
	14,60	$1,05(\pm0,01)\cdot10^{-3}$		
	24,60	$3,64(\pm0,01)\cdot10^{-3}$		
$(CH_3)_2CH-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-Cl$ 23a a)	24,80	$4,68 \cdot 10^{-5}$		
$H_2N-C(CH_3)_2-CH_2-C(CH_3)_2-Cl$ 14a b)	25,00	$6,27 \cdot 10^{-4}$	2,3 c)	1,95
$H_2N-C(CH_3)_2-CD_2-C(CD_3)_2-Cl$ 14b b)	25,00	$3,21 \cdot 10^{-4}$		

a) Wert von F.A. Jenny [11] b) Werte von A.M. Braun [8]

c) bei 24,85°

Tabelle 6 RG-Konstanten erster Ordnung der p-Nitrobenzoate (22a), (22b), (24a) und (24b) in 80 % Aethanol

	Temp.	k (s^{-1})	k/k_h	k_H/k_D
$(CH_3)_2N\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}OpNB$ (22a) a)	79,65	$1,85(\pm 0,01)\cdot 10^{-4}$		
	89,60	$4,99(\pm 0,03)\cdot 10^{-4}$	17,0	$1,49(\pm 0,02)$
	99,75	$1,32(\pm 0,01)\cdot 10^{-3}$	15,8	$1,46(\pm 0,02)$
$(CH_3)_2CH\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}OpNB$ (24a) b)	89,60	$2,93_5(\pm 0,02)\cdot 10^{-5}$		$2,03(\pm 0,03)$
	99,75	$8,36\ (\pm 0,11)\cdot 10^{-5}$		$1,94(\pm 0,03)$
	112,60	$2,97\ (\pm 0,05)\cdot 10^{-4}$		$1,90(\pm 0,03)$
$(CH_3)_2N\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}C(CD_3)_2\text{-}OpNB$ (22b) a)	79,90	$1,26(\pm 0,00)\cdot 10^{-4}$		
	89,60	$3,35(\pm 0,03)\cdot 10^{-4}$	23,2	
	99,75	$9,02(\pm 0,09)\cdot 10^{-4}$	20,9	
$(CH_3)_2CH\text{-}CH_2\text{-}C(CH_3)_2\text{-}C(CD_3)_2\text{-}OpNB$ (24b) b)	89,60	$1,44_5(\pm 0,01)\cdot 10^{-5}$		
	99,75	$4,31\ (\pm 0,00)\cdot 10^{-5}$		
	112,60	$1,56\ (\pm 0,00)\cdot 10^{-4}$		

a) 0,001 M, Triäthylamin (0,002 M) b) 0,01 M

Tabelle 7 Aktivierungsparameter der Solvolysen von (21a), (21b), (22a), (22b), (24a) und (24b) in 80 % EtOH.

	$E^{\ddagger}$	$H^{\ddagger}$	$S^{\ddagger}$	$F^{\ddagger}$	Temp.
(21a)	19,75	19,18	-4,38	20,44	14,40
(21b)	20,62	20,05	-2,33	20,72	14,40
(22a)	25,52	24,80	-5,63	26,84	89,60
(24a)	27.99	27,27	-4,47	28,89	89,60
(22b)	25,96	25,24	-5,2	27,13	89,60
(24b)	28,74	28,02	-3,81	29,40	89,60

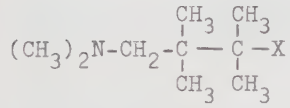
Tabelle 8 Deuterium pro Molekül, korrigierte k_H/k_D-Verhältnisse.

	D / Molekül	k_H / k_D
21a	--	1,58 a)
21b	5,75	
22a	--	1,48 b)
22b	5,84	
24a	--	1,95 b)
24b	5,96	

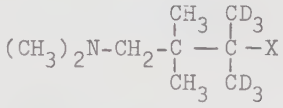
a) 24,60° b) 99,75°

4. Diskussion

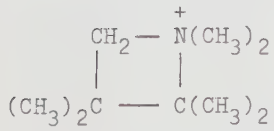
In der Einleitung sind zur Erklärung der beschleunigten Fragmentierung und Eliminierung der Verbindung 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamin (21a) bzw. des entsprechenden p-Nitrobenzoates (22a) vier Mechanismen zur Diskussion gestellt worden. Es soll nun versucht werden, festzustellen, welcher dieser Mechanismen die Resultate am besten zu deuten vermag.



21a X = Cl
22a X = OpNB



21b X = Cl
22b X = OpNB



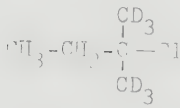
37a

Es hat sich gezeigt, dass das 1,1,2,2,3,3-Hexamethylazetidiniumchlorid (37a), das hypothetische Ringschlussprodukt des Chlorides (21a) gemäss Mechanismus 1.3.3 (vgl. S.17 Schema 7), unter solvolytischen Bedingungen nicht verändert wird. Zudem entstanden unter Bedingungen, bei denen sich der Ring öffnete, keine Frag-

mentierungsprodukte. Somit kommt dieser Ring nicht als Vorstufe der beschleunigten Fragmentierung-Eliminierung in Frage.

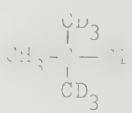
Ferner ist eine synchrone Fragmentierung mit anschliessender Rekombination der Fragmentierungsprodukte zu einem γ-Aminocarboniumion gemäss Mechanismus 1.3.2 (vgl. S.13 Schema 6) sehr unwahrscheinlich, weil sich Dimethylamin, Formaldehyd und Tetramethyläthylen nicht zu den Reaktionsprodukten der Verbindungen (21a) und (22a) umsetzen lassen. Allerdings wird mit diesem Versuch nur gezeigt, dass der Zerfall des durch Rekombination entstandenen γ-Aminocarboniumions irreversibel ist.

Im weiteren sind somit noch die Mechanismen 1.3.4 (S. 18) und 1.3.5 (S. 19) zu diskutieren. Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, beträgt der Isotopeneffekt k_H/k_D der Reaktionen der Chloride (21) bei 24,6° 1,58. Dieser Wert ist vergleichbar mit dem Isotopeneffekt der Ionisation des tertiären Chlorides (69) in 80 % Aethanol [21a] und des t-Butylchlorides (70) [39] in 60 % Aethanol bei 25°.



69

k_H/k_D = 1,79

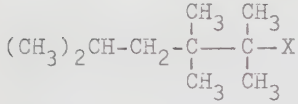


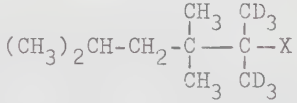
70

k_H/k_D = 1,71

Bei letzteren handelt es sich um sekundäre Isotopeneffekte bei tertiären Chloriden mit ebenfalls 6-Deu-

terium-Atomen. Da diese Verbindungen nach dem S_N1-El Mechanismus reagieren, müssen k_H/k_D-Werte zwischen 1,7 und 1,8 als charakteristisch für Reaktionen, die über ein tertiäres Carboniumion verlaufen, angesehen werden. Im vorliegenden Fall wäre ein Vergleich des Isotopeneffektes mit jenem des homomorphen Chlorids (23b) vorzuziehen gewesen, doch gelang, wie in Abschnitt 2.3 erwähnt, die Herstellung von (23a) nicht.





23a X = Cl
24a X = OpNB

23b X = Cl
24b X = OpNB

Im Falle der p-Nitrobenzoate (22) und (24) können die Isotopeneffekte direkt verglichen werden. Für das p-Nitrobenzoat (22) des Aminoalkohols (31) beträgt k_H/k_D = 1,48, beim homomorphen p-Nitrobenzoat (24) 1,95 bei 99,75°. Die Reaktion von (22), die zu Fragmentierung und Eliminierung führt, weist somit einen um ca. 0,5 kleineren Effekt als beim Homomorphen auf.

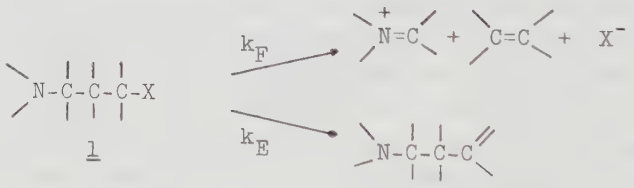
Im weiteren ist von Interesse, wie sich die Hexa-Deuterierung auf die Anteile an Fragmentierung und Eliminierung auswirkt. Aus Tabelle 3 bzw. 4 geht hervor, dass infolge der Deuterierung die Fragmentierung des Chlorides (21) von 72,6 % auf 85,7 % zunimmt und der Anteil der Elimination entsprechend von 27,4 % auf 14,3 % sinkt. Beim p-Nitrobenzoat (22) nimmt die Fragmentierung infolge der

Deuterierung von 62,8 % auf 71 % zu, die Eliminierung von 32,4 % auf 22 % ab. Im letzteren Fall tritt, wie bereits erwähnt, die Esterhydrolyse im Ausmass von 5 - 8 % als Konkurrenzreaktion auf. Diese zeigt jedoch keinen Isotopeneffekt, d.h. die Deuterium-Markierung der α-Methylgruppen beeinflusst die Esterhydrolyse nicht.

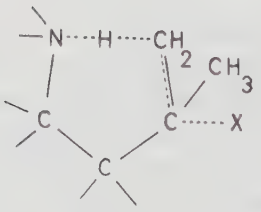
Schliesslich sei erwähnt, dass die relativen Anteile an Fragmentierung und Eliminierung temperaturunabhängig sind, wie im Falle der Aminochloride (21) gezeigt wurde (Tabelle 3).

Zunächst soll untersucht werden, ob diese Resultate mit Mechanismus 1.3.5, einer synchronen Fragmentierung und einer gleichzeitigen anchimer beschleunigten Eliminierung gemäss Schema 8 erklärt werden können.

Schema 8



1



39

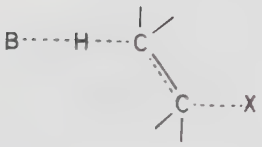
Falls dieser Mechanismus zutrifft, setzen sich die beobachteten RG-Konstanten (k_B) der Chloride (21) und der p-Nitrobenzoate (22) zusammen aus den RG-Konstanten der Fragmentierung (k_F) und der Eliminierung (k_E), d.h. $k_B = k_F + k_E$.

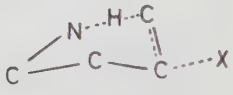
Für das Chlorid (21a), bei dem 72,6 % Fragmentierung und 27,4 % Eliminierung eintritt, beträgt auf dieser Basis die RG-Konstante $k_F = k_B \cdot \frac{72,6}{100} = 4,09 \cdot 10^{-3}$ sec^{-1} und $k_E = k_B \cdot \frac{27,4}{100} = 1,55 \cdot 10^{-3}$ sec^{-1}. Im Falle des deuterierten Chlorides (21b) (85,7 % F, 14,3 % E) ist die RG-Konstante der Fragmentierung $k_F^D = 3,12 \cdot 10^{-3}$ sec^{-1} und die RG-Konstante der Eliminierung $k_E^D = 5,20 \cdot 10^{-4}$ sec^{-1}. Die gleiche Rechnung ergibt für die p-Nitrobenzoate (22) die in Tabelle 9 aufgeführten Werte. Daraus ergibt sich für die synchrone Fragmentierung sowohl des Chlorides (21) als auch für das p-Nitrobenzoat (22) ein Isotopeneffekt (k_F^H / k_F^D) von 1,3. Für die Elimination des Chlorides (21) beträgt dieser Wert 3,1, für diejenige des p-Nitrobenzoates 2,2 (vgl. Tabelle 9). Zum Vergleich sind in dieser Tabelle die entsprechenden Werte für das von A.M. Braun untersuchte 4-Chlor-2,4-dimethyl-2-pentylamin (14a) angegeben. Die Isotopeneffekte von 1,5 und 2,2 für die Fragmentierung bzw. Eliminierung sind vergleichbar mit jenen des Chlorides (21) bzw. p-Nitrobenzoates (22). Ferner sei der primäre Isotopeneffekt der E2-Eliminierung beim Hexadeuteroisopropylbromid (71) (NaOEt in EtOH bei 25°) erwähnt [40]. Da dieser 6,0 beträgt, scheinen die obigen Werte von 3,1 bzw. 2,2 für einen primären Isotopeneffekt als zu niedrig.

Allerdings muss für die Abschätzung eines primären Isotopeneffektes einer E-2-Elimination die Geometrie des Uebergangszustandes berücksichtigt werden [41]. So ist der Effekt am grössten, wenn die Base die H-C Bindung, kolinear

angreift und der Uebergangszustand symmetrisch ist, gegemäss Schema 18.

Schema 18





72

Tabelle 9 Berechnete RG-Konstanten k_F und k_E und Isotopeneffekte

	Temp.	k_F (s^{-1})	k_F^H / k_F^D a)	k_E (s^{-1})	k_E^H / k_E^D a)
21a	24,60	$4,09 \cdot 10^{-3}$	1,3 (1,3)	$1,55 \cdot 10^{-3}$	3,0 (3,1)
21b	24,60	$3,12 \cdot 10^{-3}$		$5,20 \cdot 10^{-4}$	
22a	99,75	$8,29 \cdot 10^{-4}$	1,3 (1,3)	$4,28 \cdot 10^{-4}$	2,2 (2,2)
22b	99,75	$6,40 \cdot 10^{-4}$		$1,98 \cdot 10^{-4}$	
14a b)	25,0	$1,88 \cdot 10^{-4}$	1,5	$4,39 \cdot 10^{-4}$	2,2
14b b)	25,0	$1,25 \cdot 10^{-4}$		$1,96 \cdot 10^{-4}$	

a) Werte in Klammern sind korrigiert auf 6 Deuterium/Molek
b) Werte von A.M. Braun [8]

Im Falle der Verbindungen (21) und (22) entspricht dieser Uebergangszustand der quasi cyclischen Konformation (72). Diese Konformation entspricht der bevorzugten "envelope" Form [42] des Cyclopentans. Würde dieser Mechanismus im vorliegenden Fall zutreffen, so wäre ein primärer Isotopeneffekt der Eliminierung zu erwarten, der wesentlich über den beobachteten Werten von 3,1 und 2,2 von (21) bzw. (22) liegt. Dieses Argument ist umso stichhaltiger, als der relativ grosse kinetische Effekt des Stickstoffatoms (ca. 120 bei (21a) und 16 bei (22a) auf dessen starke Beteiligung schliessen lässt. Mit einer synchronen Fragmentierung und einer gleichzeitigen anchimer unterstützten Eliminierung ist auch die beobachtete Temperaturunabhängigkeit der Fragmentierungs- und Eliminierungsanteile schwer in Einklang zu bringen. In diesem Falle nämlich müssten die Aktivierungsenthalpien beider Reaktionen identisch sein, was relativ unwahrscheinlich ist. Zudem sind unseres Wissens durch tertiäre Amine induzierte E2-Eliminierungen unter den vorliegenden Bedingungen nie beobachtet worden. Der endgültige Ausschluss von Mechanismus 1.3.5 wird jedoch erst möglich sein, wenn der Isotopeneffekt einer synchronen Fragmentierung (z.B. k_F^H / k_F^D in Schema 8) direkt gemessen worden ist. Erst dann nämlich kann aus dem beobachteten Isotopeneffekt die Grösse der Teileffekte für Fragmentierung und Eliminierung richtig abgeschätzt werden.

Schema 19

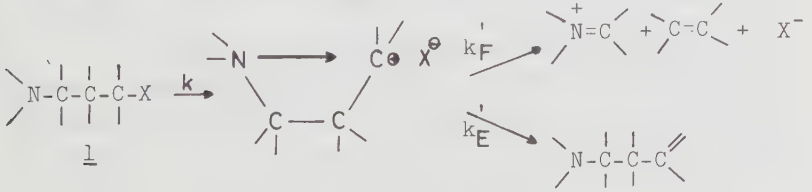


Tabelle 10

	k_H / k_D
$(CH_3)_2CH-CH_2-\overset{CH_3}{\underset{CH_3}{C}}-\overset{CD_3}{\underset{CD_3}{C}}-OpNB$ 24b	1,95 a)
$CH_3-CH_2-\overset{CD_3}{\underset{CD_3}{C}}-Cl$ 2b) 69	1,79 b)
$CH_3-CD_2-\overset{CD_3}{\underset{CD_3}{C}}-Cl$ 2b) 40	2,35 b)
$CH_3-\overset{CD_3}{\underset{CD_3}{C}}-Cl$ 39) 70	1,71 c)
$CD_3-\overset{CD_3}{\underset{CD_3}{C}}-Cl$ 39) 73	2,33 c)

a) 80 % EtOH, 100° b) 80 % EtOH, 25° c) 60 % EtOH, 25°

Tabelle 11

$(CH_3)_2N-CH_2-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}-\overset{CH_3}{\overset{|}{C}}-X$ (CH_3 CH_3)	% Produkt
21a - Cl	76,6 F 27,4 E
22a - OpNB	62,8 F 32,4 E
27 [10) 11)] - Br	68 F 30 E
28 [11)] - J	76 F 16 E

Unseres Erachtens lassen sich die Resulate mit der Bildung eines intramolekular solvatisierten Carboniumions (38) als Zwischenstufe gemäss Mechanismus 1.3.4 (Schema 19) zwangsloser erklären.

Werden die beobachteten Isotopeneffekte von 1,58 und 1,48 für die Verbindungen (21) und (22) auf der Basis dieses Mechanismus betrachtet, so muss es sich um sekundäre Isotopeneffekte handeln. Tatsächlich liegen sekundäre Isotopeneffekte, wie sie bei Ionisationsreaktionen tertiärer Chloride nach dem S_N1-El Mechanismus gefunden werden, in dieser Grössenordnung (vgl. Tabelle 10).

Tritt die Fragmentierung - Eliminierung erst in den raschen Folgeschritten k'_F und k'_E auf, so äussert sich der Isotopeneffekt lediglich im Verhältnis der Fragmentierungs- Eliminierungsanteile. Dieser produktbestimmende

Isotopeneffekt jedoch ist verschieden vom gemessenen, kinetischen Effekt k_H/k_D und betrifft zur Hauptsache den Eliminierungs-Folgeschritt k'_E. Tatsächlich nimmt die Ausbeute an Eliminierungsprodukt beim deuterierten Chlorid (21b) um 48 % und beim deuterierten p-Nitrobenzoat (22b) um 32 % ab.

Für die Bildung eines intramolekular solvatisierten Ionenpaares (38) spricht zudem die Beobachtung, dass das Fragmentierungs- Eliminierungs-Verhältnis temperaturunabhängig ist und nur wenig von der Natur der Abgangsgruppe X beeinflusst wird (vgl. Tabelle 11). Handelte es sich gemäss Mech. 1.3.5 um zwei Simultanreaktionen, so wäre kaum anzunehmen, dass das Verhältnis ihrer Reaktionsgeschwindigkeit von Temperatur und Abgangsgruppe unabhängig ist.

Ferner lässt sich mit dem Konzept der intramolekularen Solvatation der Befund, dass bei der Solvolyse des 4-Chlor-N,N,2,4-tetramethyl-2-pentylamins (16) [7b] durch Elimination nicht nur endständiges, sondern auch mittelständiges Olefin in beschleunigter Reaktion gebildet wird (Tabelle 1) einfacher erklären. (Die Ablösung eines C-5 oder eines C-3-Protons erfolgt, wie bei normalen El-Reaktionen, durch das Lösungsmittel). Verliefe die Reaktion nämlich nach Mechanismus 1.3.5, so müsste die anchimer beschleunigte Elimination, die zum mittelständigen Olefin führt, über einen quasi viergliedrigen Ring verlaufen, was unter den vorliegenden Bedingungen sehr unwahrscheinlich scheint.

Die obige Diskussion führt zum Schluss, dass beide Mechanismen (1.3.4 und 1.3.5) das Phänomen der beschleunigten Fragmentierung - Eliminierung zu erklären vermögen;

sie lässt jedoch keine eindeutige Entscheidung zu. Wenn dennoch die intramolekulare Solvatation bevorzugt wird, so deshalb, weil dieses Konzept die Resultate der vorliegenden Arbeit, wie auch diejenigen der Arbeiten von F.A. Jenny [11], W. Raudenbusch [9) 10)] und A.M. Braun [7b) 8)] einfacher und zwangsloser erklärt als die Annahme zweier Simultanreaktionen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden, wenn nicht anders vermerkt, auf einem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze unterhalb 200° ± 1°, darüber ± 2°. Die Bestimmung der Schmelzpunkte im zugeschmolzenen Kapillarrohr erfolgte in einem gut gerührten Siliconoelbad; sie sind ebenfalls korrigiert.

Die Siedepunkte sind nicht korrigiert.

Die IR-Spektren wurden auf einem Beckmann-IR-8-Spektrophotometer aufgenommen. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte mit einem Varian-A-60-Spektrometer durch Herrn K. Aegerter. Die chemische Verschiebung wird in ppm bezogen auf Tetramethylsilan als interner Standard ($\delta = 0$) angegeben. Die Massenspektren wurden im Spektrallabor des Institutes für Physikalische Chemie der Universität Basel (Leitung Herr Dr. C. Pascual) und im Spektrallabor der CIBA AG (Leitung Herr Dr. H. Hürzeler) aufgenommen.

Die gaschromatographischen Analysen erfolgten auf einem Aerograph Hy-Fi 600B oder einem Perkin-Elmer F11.

Für die Leitfähigkeitsmessungen wurde ein Konduktoskop (E 365B) der Firma METROHM AG verwendet. Die Leitfähigkeitsdaten wurden mit einem METROHM-Schreiber (E 478) registriert.

Die Elementaranalysen führte Herr E. Thommen aus.

5. SYNTHESEN

Im folgenden werden jeweils nur die Ansätze mit den höchsten Ausbeuten beschrieben.

4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-butanon (49a) wurde nach der von W. Raudenbusch [10] modifizierten Vorschrift von A. Jönsson [43] hergestellt. Sdp. 53-54°/11 Torr, Ausbeute 40 % (Lit. [10]: 54-56°/12-13 Torr, Ausbeute ca. 45 %).

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,09 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 2,08 (3H, s) $COCH_3$; 2,19 (6H, s) $N(CH_3)_2$; 2,35 (2H, s) $N-CH_2$.

4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butanol (31a) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von F.A. Jenny [11] und W. Raudenbusch [10] hergestellt.

Eine Lösung von 28,4 g (200 mM) Methyljodid in 60 ml abs. Aether wurde unter Stickstoff tropfenweise während 1 Std. zu 2,94 g (420 mM) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 30 ml abs. Aether gegeben. Danach wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt. Anschliessend wurde eine Lösung von 10 g (70 mM) 4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-butanon (49a) in 60 ml abs. Aether zugetropft und die Reaktionslösung 2 Std. unter Rückfluss weitergerührt. Das überschüssige Lithium und das gebildete Lithiumalkoholat wurden durch Zugabe von gesättigter NH_4Cl-Lösung zersetzt und das Reaktionsgemisch mit K_2CO_3 gesättigt. Hierauf wurde die Aetherschicht abgetrennt und die wässrige Phase noch viermal

mit Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel am VRV * entfernt. Die Destillation ergab 9,25 g (83 %), Sdp. 72-73°/12 Torr. (Lit. [10]: Sdp. 70-72°/12-13 Torr; Lit. [11]: 74-76°/13 Torr).

NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (ppm): 0,95 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,16 (6H, s) $(CH_3)_2C$-O; 2,32 (6H, s) $N(CH_3)_2$; 2,40 (2H, s) $N-CH_2$.

Hydrochlorid des 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamins (21a)

a) Die Herstellung erfolgte nach der Vorschrift von W. Raudenbusch [10]. Smp. 160-161° (im geschlossenen Kapillarrohr), Ausbeute 75 %. (Lit. [10]: Smp. 180-184°, Ausbeute 80 %; Lit. [11]: 175° zer.)

NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (ppm): 1,49 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,63 (6H, s) $(CH_3)_2C$-Cl; 3,02 (6H, d, J = 5 Hz) $N(CH_3)_2$; 3,46 (2H, d, J = 4 Hz) $N-CH_2$.

b) Eine Lösung von 1 g (6,3 mM) 4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butanol (31a) in 20 ml Chloroform wurde bei ca. -40° unter Stickstoff mit Chlorwasserstoffgas - erzeugt durch Eintropfen von Wasser auf $AlCl_3$ und mittels eines $CaCl_2$-Rohr getrocknet - gesättigt und in einem Bombenrohr während 25 Std. auf 72° erwärmt. Die zweiphasige Lösung wurde anschliessend am VRV eingedampft und der

---

* VRV = Vakuum-Rotationsverdampfer

kristalline Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Farblose Prismen, Smp. 160-161° (im geschlossenen Kapillarrohr), Ausbeute 85 %.

4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-1,1,1-d_3-2-butanon (49b)
In Anlehnung an Vorschriften von C. Rappe und W.H. Sachs [22] wurden unter Stickstoff 3,4 ml 53 % DJ in D_2O * zu einer Lösung von 10 g (70 mM) 4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-butanon (49a) in 50 ml D_2O ** gegeben. Anschliessend wurde die homogene Lösung 118 Std. unter Lichtausschluss bei Zimmertemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung mit trocknenem K_2CO_3 gesättigt und fünfmal mit abs. Pentan extrahiert. Die Pentan-Extrakte wurden über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel am VRV entfernt. Die Vakuum-Destillation ergab 8,9 g (87 %), Sdp. 55-56°/13 Torr. Nach Massenspektrum enthielt das Keton 2.9 D/Mol (Berechnung vgl. Lit. 44).

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 2255 (CD_3)

NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (ppm): 1,15 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 2,24 (6H, s) $N(CH_3)_2$; 2,47 (2H, s) $N-CH_2$.

4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-butanol (31b) wurde in Analogie zur Synthese von (31a) aus 4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-1,1,1-d_3-2-butanon (49b) und Trideuteromethyljodid (68) hergestellt. Sdp. 74-75°/14 Torr, Ausbeute 83 %.

---

* D-Gehalt : 99,78 %
** D-Gehalt : 99,8 %

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 2235 (CD_3)

NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (ppm): 0,97 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 2,34 (6H, s) $N(CH_3)_2$; 2,43 (2H, s) $N-CH_2$.

Hydrochlorid des 3-Chlor-N,N,2,2-tetramethyl-3-methyl-d_3-4,4,4-d_3-butylamins (21b) wurde in Analogie zur Synthese von (21a) (Methode b) aus 4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-butanol (31b) und Deuterochlorwasserstoffgas (aus D_2O und $AlCl_3$) in Deuterochloroform hergestellt. Farblose Prismen. Smp. 160° Zer. (im geschlossenen Kapillarrohr), Ausbeute 83 %. Nach Massenspektrum enthielt das Chlorid 5,75 D/Mol [44].

IR-Spektrum in $CHCl_3$ (cm^{-1}): 2245 (CD_3)

NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (ppm): 1,48 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 2,99 (6H, d, J = 4,5 Hz) $N(CH_3)_2$; 3,38 (2H, d, J = 4 Hz) $\overset{+}{N}-CH_2$

4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butyl-p-nitrobenzoat (22a)
In einer Stickstoff-Atmosphäre wurde eine Lösung von 1,0 g (6,3 mM) 4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butanol (31a) in 5 ml abs. Toluol zu 300 mg (7,7 mM) Kalium in 30 ml abs. Toluol getropft und bei 100° gerührt, bis keine Wasserstoff-Entwicklung mehr festzustellen war (10 Std.). Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde eine Lösung von 1,3 g (7,0 mM) p-Nitrobenzoylchlorid in 40 ml abs. Toluol zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht weitergerührt. Nach Zugabe von 30 ml 10 % K_2CO_3-Lösung wurde während 1 Std. weitergerührt, die Toluol-Schicht abgetrennt und die wässrige Lösung noch zweimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über K_2CO_3

getrocknet und am VRV eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und durch 25 g Aluminiumoxid (Woelm, Akt. III, bas.) filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Pentan bei -10° umkristallisiert. 1,24 g (65 %) grünliche Plättchen, Smp. 55-57°.

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 2825 und 2775 (Bohlmann-Banden), 1720 (COO).

NMR-Spektrum in CCl (ppm): 1,09 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,64 (6H, s) $(CH_3)_2C$-O; 2,33 (6H, s) $N(CH_3)_2$; 2,40 (2H, s) N-CH_2.

$C_{16}H_{24}N_2O_4$	Ber.	C	62,31	H	7,85	N 9,09
(308,37)	Gef.	C	62,37	H	7,95	N 9,29

4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-butyl-p-nitrobenzoat (22b) wurde in Analogie zur Synthese von (22a) aus 4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-butanol (31b) hergestellt. Grünliche Plättchen, Smp. 55-57°, Ausbeute 65 %. Nach Massenspektrum enthielt das p-Nitrobenzoat (22b) 5,84 D/Mol [44].

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 2825 und 2775 (Bohlmann-Banden), 2250 (CD_3), 1720 (COO).

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,10 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 2,34 (6H, s) $N(CH_3)_2$; 2,40 (2H, s) N-CH_2.

N,N,2,2,3-Pentamethyl-3-butenyl-1-amin (25a) wurde nach der Vorschrift von W. Raudenbusch [10] hergestellt. Sdp. 49-50°/25 Torr, Ausbeute 80 % (Lit. [10]: Sdp. 36,5°/13 Torr, Ausbeute 50 %).

3-Amino-N,N,2,2,3-pentamethylbutanol (54) wurde nach den Vorschriften von F.A. Jenny [11] hergestellt. Sdp. 95-100°/11 Torr, Ausbeute 68 %. (Lit. [11]: Sdp. 97-101°/12 Torr, Ausbeute 72 %).

1,1,2,2,3,3-Hexamethylazetidiniumchlorid (37a) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von F.A. Jenny [11] hergestellt.

Zu 6,0 g (51 mM) Thionylchlorid wurden unter Kühlung (Eis-Kochsalz-Mischung) und Rühren 2,2 g (13,9 mM) 3-Amino-N,N,2,2,3-pentamethylbutanol (54) in 20 ml Chloroform gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde darauf 14 Std. bei Zimmertemperatur und 1 Std. bei 80° weitergerührt. Anschliessend wurde das überschüssige Thionylchlorid mit 5 ml Methanol zersetzt und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Der Rückstand wurde in 30 ml 10 % Pottasche-Lösung aufgenommen und diese viermal mit Aether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, im VRV eingedampft und der Rückstand fünfmal mit heissem Isopropanol extrahiert. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels am VRV verbliebene kristalline Rückstand wurde aus Chloroform-Pentan umkristallisiert: 1,3 g (53 %) schwach hygroskopische, weisse Kristalle, Smp. oberhalb 175° Zer. (im geschlossenen Kapillarrohr). Lit. [11]: äusserst hygroskopische Kristalle aus Isopropanol-Aceton, Smp. 189-191°).

NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (ppm): 1,37 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,75 (6H, s) $\overset{+}{N}$-$C(CH_3)_2$; 3,45 (6H, s) $\overset{+}{N}(CH_3)_2$; 4,29 (2H, s) $\overset{+}{N}$-CH_2.

$C_9H_{20}NCl$	Ber.	C	60,82	H	11,34	N 7,88
(177,74)	Gef.	C	60,86	H	11,68	N 7,89

2,2,4-Trimethylpentanonitril (57) wurde nach der Vorschrift von F.A. Jenny [11] hergestellt. Sdp. 48-50°/11 Torr, Ausbeute 74 %. (Lit. [11]: Sdp. 50-51°/13 Torr, Ausbeute 72 %).

2,2,4-Trimethylpentansäure (58) wurde in Anlehnung an die Vorschrift von F.A. Jenny [11] hergestellt.

Eine Lösung von 225 ml konz. Schwefelsäure und 325 ml Wasser wurde unter Kühlung mit 45 g (360 mM) 2,2,4-Trimethylpentanonitril (57) versetzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung viermal mit Aether extrahiert. Anschliessend wurden die Aether-Extrakte mit Wasser neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am VRV eingedampft. Fraktionierte Destillation ergab 47 g (90,5 %) der Säure (58), Sdp. 110-112°/13 Torr. (Lit. [11]: Sdp. 110-112°/13 Torr).

Methyl-2,2,4-trimethylpentanoat (60) In einer Stickstoff-Atmosphäre wurden zu 30,2 g (210 mM) 2,2,4-Trimethylpentansäure (58) unter Kühlen und Rühren (Aceton-Trockeneis-Bad) 51,1 g (430 mM) Thionylchlorid getropft. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. bei Zimmertemperatur weitergerührt und 2 Std. bei Rückflusstemperatur gekocht. Nach dem Abkühlen wurden 32 g abs. Methanol zugegeben und die Lösung 1 Std. bei Zimmertemperatur und 30 Min. bei Rückflusstemperatur weitergerührt. Anschliessend wurde vorsichtig und unter Kühlung das Reaktionsgemisch mit Pottasche-Lösung auf pH 4 gebracht und dreimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit 2N-Sodalösung und Wasser ge-

waschen, über K_2CO_3 getrocknet und am VRV abgedampft. Die Destillation ergab 28,8 g (87 %) des Esters (60), Sdp. 48-49°/11 Torr.

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1728 (COO).

2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexanol (61a) Eine Lösung von 8,8 g (62 mM) Methyljodid in 25 ml abs. Aether wurde unter Stickstoff tropfenweise während 1 Std. zu 0,91 g (130 mM) fein zerschnittenem Lithiumdraht in 25 ml abs. Aether gegeben. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 1 Std. bei Zimmertemperatur und 2 Std. bei Rückflusstemperatur weitergerührt. Nach dem Abkühlen wurde eine Lösung von 2,68 g (17 mM) Methyl-2,2,4-trimethylpentanoat (60) in 30 ml abs. Aether zugetropft und das Reaktionsgemisch 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlung mit gesättigter NH_4Cl-Lösung hydrolisiert, die Aether-Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch viermal mit Aether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und am VRV eingedampft. Destillation des Rückstandes ergab 2,15 g (85 %) des Alkohols (61a), Sdp. 72-73°/12 Torr. (Lit. [11]: Sdp. 74-76°/13 Torr).

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,89 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 0,92 (6H, d, J = 6 Hz) $CH(CH_3)_2$; 1,11 (6H, s) $(CH_3)_2C$-O; 1,22 (2H, d, J = 4,5 Hz) CH_2.

2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexyl-p-nitrobenzoat (24a) In einer Stickstoff-Atmosphäre wurde eine Lösung von 3,0 g (19 mM) 2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexanol (61a) in 20 ml abs. Toluol

mit 900 mg (23 mM) Kalium in 50 ml abs. Toluol versetzt und 24 Std. bei 100° gerührt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde eine Lösung von 3,9 g (21 mM) p-Nitrobenzoylchlorid in 50 ml abs. Toluol zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht weitergerührt. Nach Zugabe von 40 ml 10 % Pottasche-Lösung wurde während 1 Std. weitergerührt, anschliessend die Toluol-Phase abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über K_2CO_3 getrocknet und das Lösungsmittel am VRV entfernt. Das Rohprodukt wurde in Benzol (oder Pentan) aufgenommen und durch 50 g Kieselgel filtriert. Der nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene kristalline Rückstand wurde aus Pentan bei -10° umkristallisiert : 3,5 g (60 %) feine Plättchen, Smp. 59-60°.

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 1720 (COO).

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 1,01 (6H, d, J = 6 Hz) $CH(CH_3)_2$; 1,08 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,40 (2H, d, J = 5 Hz) CH_2; 1,63 (6H, s) $(CH_3)_2C$-O.

$C_{17}H_{25}NO_4$	Ber.	C	66,42	H	8,20	N 4,56
(307,38)	Gef.	C	66,61	H	8,33	N 4,63

3,3,5-Trimethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-hexanol (61b) wurde in Analogie zur Synthese des undeuterierten Alkohols aus Methyl-2,2,4-trimethylpentanoat (60) und Trideuteromethyljodid (68) hergestellt. Sdp. 76-76,5°/13 Torr, Ausbeute 85 %.

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 2240 (CD_3).

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,90 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 0,95 (6H, d, J = 6 Hz) $CH(CH_3)_2$; 1,24 (2H, d, J = 5 Hz) CH_2.

3,3,5-Trimethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-hexyl-p-nitrobenzoat (24b) wurde in Analogie zur Synthese des undeuterierten p-Nitrobenzoates (24a) aus 3,3,5-Trimethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-hexanol (61b) hergestellt. Feine Plättchen, Smp. 59-60°, Ausbeute 70 %.

Nach Massenspektrum enthielt das p-Nitrobenzoat (24b) 5,96 D/Mol [44].

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 2250 (CD_3), 1720 (COO).

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,99 (6H, d, J = 6 Hz) $CH(CH_3)_2$; 1,06 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,37 (2H, d, J = 5 Hz) CH_2.

Zur Herstellung von 2-Chlor-2,3,3,5-tetramethylhexan (23a) aus 2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexanol (61a).

Die im folgenden beschriebenen Versuche a - f verliefen negativ. Bei den Versuchen a - c wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

a) 24-stündiges Stehenlassen des Alkohols (61a) in einer mit Chlorwasserstoff gesättigten Aetherlösung bei 0°.

b) 24-stündiges Stehenlassen des Alkohols (61a) in einer mit Chlorwasserstoff gesättigten Chloroform-Lösung bei 0°.

c) 48-stündiges Stehenlassen des Alkohols (61a) bei Zimmertemperatur in einer bei -10° mit Chlorwasserstoff ge-

sättigten Pentan-Lösung.

In den Versuchen d - f zeigte die gaschromatographische Untersuchung an einer Carbowax 20M-Säule bei 80° die Anwesenheit von **zwei** Chloriden im Verhältnis von ca. 80:20.

d) Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in den reinen Alkohol (61a) unter Eiskühlung.

e) Zweistündiges Stehenlassen des Alkohols (61a) in einer bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigten Aether-Lösung.

f) Dreistündiges Stehenlassen des Alkohols (61a) in einer bei 0° mit Chlorwasserstoff gesättigten Chloroform-Lösung.

Mittels präparativer Gaschromatographie gelang es, ca. 100 mg des in den Versuchen d - f erhaltenen Gemisches aufzutrennen. (Die auftretenden Zersetzungsprodukte verunreinigten die Trennsäule derart, dass nach 5 - 10maligem Einspritzen vollständige Zersetzung eintrat). Die NMR-spektroskopische Untersuchung zeigte, dass es sich bei der Komponente, die zu ca. 80 % im Gemisch vorlag, um das gesuchte 2-Chlor-2,3,3,5-tetramethylhexan (23a) handelte.

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,95 (6H, d, J = 5,5 Hz) $CH(CH_3)_2$ 1,02 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,35 (2H, d, J = 4,5 Hz) CH_2; 1,52 (6H, s) $(CH_3)_2C$-Cl.

2,2,4-Trimethylpentanoylchlorid (59) wurde nach der Vorschrift von F.A. Jenny [11] hergestellt. Sdp. 55-56°/13

Torr, Ausbeute 86 %.

3,3,5-Trimethylhexanamid (64) Zu einer Lösung von Diazomethan in 120 ml trockenem Aether (dargestellt aus 25,7 g (250 mM) Nitrosomethylharnstoff [28]) wurde unter Eiskühlung und Schütteln 10,4 g (64 mM) 2,2,4-Trimethylpentanoylchlorid (59) in 20 ml abs. Aether gegeben und die Lösung über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Danach wurde der Aether am VRV entfernt und der Rückstand (gelbliches Oel) in Dioxan gelöst. Anschliessend wurde die Lösung mit 100 ml 20 %-wässrigem Ammoniak, der 15 ml einer 10 % Silbernitrat-Lösung enthielt, versetzt und 2 Std. auf Rückflusstemperatur gebracht. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch viermal mit Aether extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden nun je zweimal mit gesättigter NH_4Cl-, 5 %-$KHCO_3$-Lösung und Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am VRV eingedampft. Die fraktionierte Destillation ergab 7,6 g (76 %) des Amids (64). Sdp. 147-149°/13 Torr, farblose Plättchen aus Pentan bei -10°, Smp. 52-53°.

IR-Spektrum in $CHCl_3$ (cm^{-1}): 3530 und 3410 (NH_2), 1675 und 1590 (Amid I und II)

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,95 (6H, d, J = 6 Hz) $CH(CH_3)_2$; 1,03 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,28 (2H, d, J = 5 Hz) CH_2; 2,06 (2H, s) CH_2-$CONH_2$.

$C_9H_{19}NO$	Ber.	C	68,74	H	12,18	N 8,91
(157,25)	Gef.	C	68,72	H	12,11	N 9,09

3,3,5-Trimethylhexanonitril (65) Zu 9,4 g (60 mM) 3,3,5-Trimethylhexanamid (64) wurde unter Kühlung in einer Eis-Kochsalz-Mischung langsam 14,3 g (120 mM) Thionylchlorid getropft. Anschliessend wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und das überschüssige Thionylchlorid unter reduziertem Druck entfernt. Die Destillation des Rohproduktes ergab 7,1 g (85,5 %) des Nitrils (65). Sdp. 76-77°/14 Torr.

IR-Spektrum in CCl_4 (cm^{-1}): 2255 (CN)

NMR-Spektrum in CCl_4 (ppm): 0,97 (6H, d, J = 6 Hz) $CH(CH_3)_2$; 1,08 (6H, s) $C(CH_3)_2$; 1,31 (2H, d, J = 5 Hz) CH_2; 2,17 (2H, s) CH_2-CN.

$C_9H_{17}N$	Ber.	C	77,63	H	12,31	N 10,06
(139,23)	Gef.	C	77,69	H	12,49	N 10,21

2,2,3,3,5-Pentamethylhexanonitril (66) Zu 45 ml einer ätherischen Phenyllithium-Lösung [45] (114 mM Phenyllithium) wurden in einer Stickstoff-Atmosphäre und unter gutem Rühren bei Zimmertemperatur tropfenweise eine Lösung von 8,4 g (115 mM) über KOH destilliertes Diäthylamin in 25 ml abs. Aether gegeben. Nach 30 Min. war die Umsetzung zu Diäthylaminlithium vollständig, wie der negative Gillmann-Test [46] zeigte. Die Lösung wurde nun mittels Stickstoff in einen graduierten Tropftrichter gepresst und mit abs. Aether auf ein Volumen von 120 ml gebracht.

Die Lösung von 5 g (36 mM) 3,3,5-Trimethylhexanonitril (65) in 20 ml abs. Aether wurde mit 40 ml der obigen Lösung versetzt und 15 Min. auf Rückflusstemperatur er-

100 %) Ameisensäure versetzt. Anschliessend wurde unter Kühlen eine Lösung von 200 mg (1,3 mM) 2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexanol (61a) in 0,44 g 90 % (bzw. 100 % Ameisensäure (8,6 mM) während 45 Min. zugetropft. (Nach ca. 15 Min. war die Alkohol(61a)-Ameisensäure-Lösung nicht mehr homogen). Das Reaktionsgemisch wurde 1 Std. bei 0° weitergerührt, anschliessend auf 20 g Eis gegossen und dreimal mit Aether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 2N-Salzsäure angesäuert und wiederum dreimal mit Aether extrahiert. Die Aetherlösungen wurden über $MgSO_4$ getrocknet und am VRV eingedampft. Gaschromatographie (Carbowax 20M-Säule, 130 - 180°) und NMR-Spektroskopie ergaben, dass der ölige Rückstand (0,2 g) aus mindestens drei Säuren bestand. Auf eine Trennung und Identifizierung des Gemisches wurde verzichtet.

2) In Anlehnung an Vorschriften von H. Koch und W. Haaf [26] wurden 24 g 98 % Schwefelsäure bei 0° unter heftigem Rühren mit 3 Tropfen 90 % Ameisensäure versetzt. Anschliessend tropfte man abwechslungsweise unter Kühlung eine Lösung von 2,0 g (12,6 mM) 2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexanol (61a) in 5 ml abs. Pentan und 3,6 g 90 % Ameisensäure (70 mM) während 50 Min. zur rauchenden Lösung und rührte eine Std. bei 0° weiter. Die Aufarbeitung (vgl. oben) führte ebenfalls zu einem Gemisch (0,9 g) von mehreren Carbonsäuren.

Trideuteromethyljodid (68). Die Apparatur bestand aus einem 100 ml Schliffkolben und einem Tropftrichter mit Druckausgleich, der mit einem Kühler und $CaCl_2$-Rohr versehen war.

Im Kolben wurden 13,9 g (38,6 mM) Tetradeutero-

methanol (99 % D/Mol, CIBA AG) mit 3,6 g (116 mM) rotem Phosphor versetzt. In den Tropftrichter wurden 55 g (434 mM) Jod eingefüllt und der Kolben auf Rückflusstemperatur erhitzt (Gas-Flamme). Der Reaktionsverlauf konnte durch vorsichtiges Zutropfen der im Tropftrichter entstandenen Jodlösung kontrolliert werden. Nach vierstündiger Reaktionszeit wurde das rohe Trideuteromethyljodid abdestilliert, mit Eiswasser gewaschen und über P_2O_5 getrocknet. Die Destillation in eine mit Aceton/Trockeneis gekühlte Vorlage ergab 51 g (91 %): Sdp. 40,5°.

6) Ringöffnungsversuche

1) Ringöffnungsversuche in Wasser bei 25 ± 1°

a) 56,4 mg (0,32 mM) des Azetidiniumchlorids (37a) wurden in eine bei 25° gehaltenen Lösung von 128,0 mg (3,2 mM) Natriumhydroxid in 35 ml Wasser eingetragen und während 30 Min. bei dieser Temperatur stehengelassen. Anschliessend wurde die Reaktionslösung mit 10 ml 2N-Natronlauge und mit 20 ml einer frisch hergestellten, gesättigten und filtrierten Reineckesalz-Lösung versetzt. Nach 15 Min. Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das fein kristalline Reineckat des unveränderten Azetidins (37a) auf einen Glasfiltertiegel (G4) filtriert, mit 50 ml Eiswasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. 142,3 mg = 97,2 % (97,7 %) Azetidiniumreineckat (37c), Smp. oberhalb 184° (Zers.). Die rohe Substanz wurde

direkt analysiert.

$C_{13}H_{26}N_7S_4Cr$	Ber.	C	33,89	H	5,69	N	21,29
(460,68)	Gef.	C	33,79	H	5,88	N	21,16

b) 53,1 mg (0,30 mM) des Azetidiniumchlorids (37a) wurden wie bei Versuch a) mit wässrigem NaOH behandelt. Vor der Fällung mit Reineckesalz-Lösung wurde die Reaktionslösung mit 2N-Salzsäure angesäuert (kongorot) und das ausgefallene Reineckat abfiltriert. Nach dem Trocknen über P_2O_5 verblieben 137,7 mg = 99,9 % (100,1 %, 100,2 %, 99,9 %) Azetidinium-reineckat (37c).

2) Ringöffnungsversuch in 80 % Aethanol bei 25 ± 1°

180,8 mg (1,02 mM) des Azetidiniumsalzes (37a) wurden zu einer bei 25° gehaltenen Lösung von 81,6 mg (2,04 mM) Natriumhydroxid in 100 ml 80 % Aethanol gegeben und 30 Min. bei 25° stehengelassen. Anschliessend wurde mit 2N-Salzsäure angesäuert (kongorot) und das Aethanol am VRV bei einer Badtemperatur von 30° entfernt. Die zurückbleibende wässrige Lösung wurde mit 20 ml Wasser und 10 ml 2N-Natronlauge verdünnt und in einem Kutscher-Steudel-Apparat 15 Std. mit 35 ml abs. Aether extrahiert. Anschliessend wurde die wässrige Phase mit 2N-Salzsäure auf pH 4 gebracht und mit Reineckesalz-Lösung versetzt. Nach dem Trocknen über P_2O_5 verblieben 468,7 mg (100%) Azetidiniumreineckat (37c). Die gaschromatographische Untersuchung des Aether-Extraktes zeigte, dass keine basischen Ringöffnungsprodukte gebildet wurden.

3) Ringöffnungsversuche in 80 % Aethanol bei 80 ± 1°

a) 172,7 mg (0,97 mM) des Azetidiniumchlorids (37a) wurden in einer Lösung von 78,0 mg (1,95 mM) Natriumhydroxid in 100 ml 80 % Aethanol im Bombenrohr 2 Std. auf 80° erhitzt. Die Aufarbeitung, wie in Versuch 2) beschrieben, lieferte 345,6 mg (77,1 %) Azetidiniumreineckat (37c). Nach 14-stündigem Erhitzen auf 80° konnte aus der wässrigen Lösung kein Reinecke-Salz mehr isoliert werden. Ebenfalls konnte mit Dimedon in beiden Versuchen kein Formaldehyd nachgewiesen werden.

Die gaschromatographische Untersuchung der Aether-Extrakte zeigte, dass als einziges Ringöffnungsprodukt das Aminoolefin (25a) gebildet wurde.

7) Präparative Solvolysen

Bei den präparativen Solvolysen der Verbindungen (21a), (21b), (22a) und (22b) lag das Hauptgewicht in der quantitativen, gravimetrischen Bestimmung des in den Reaktionen gebildeten Formaldehydes als Methylenbisdimedon (46) (Fragmentierungszahl). Die Bestimmung erfolgte nach den beiden unten beschriebenen Methoden A und B. Die basischen Eliminations- und Substitutionsprodukte wie die möglicherweise gebildeten Ringschlussprodukte, wurden in separaten Versuchen nur qualitativ nachgewiesen.

7.1) Gravimetrische Bestimmung der Fragmentierungszahl

Allgemeine Vorschriften.

Methode A 1: 0,6 mM des Hydrochlorids von (21a) bzw. (21b) wurden in einer thermostatisierten Lösung von 1,8 mM Triäthylamin (oder Natriumhydroxid) in 60 ml 80 % Aethanol gelöst und mindestens 10 Halbwertszeiten bei der entsprechenden Temperatur belassen. Anschliessend wurde die abgekühlte Lösung mit 1,4 mM Dimedon (45) versetzt und 30 Min. auf ca. 60° erwärmt. Danach wurde die Reaktionslösung bei Zimmertemperatur mit 2N-Schwefelsäure kongorot gestellt und das Aethanol am VRV bei einer Badtemperatur von 30 - 40° entfernt. (Durch Zugabe von 2N-Natronlauge wurde der pH-Wert der Lösung über 3 gehalten). Der ausgefallene kristalline Rückstand wurde in ca. 50 ml Eiswasser digeriert, in einem Glasfiltertiegel (G3) gesammelt, nochmals mit 20 ml Eiswasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Das auf diese Weise erhaltene Methylenbisdimedon (46) zeigte einen Smp. von 189-191°. (Ein Mischschmelzpunkt mit authentischem Methylenbisdimedon zeigte keine Depression.

Methode A 2: 0,7 mM der freien Base (22a) bzw. (22b) wurden zu einer Lösung von 1,4 mM Triäthylamin in 35 ml Aethanol im Bombenrohr während mindestens 10 Halbwertszeiten bei der entsprechenden Temperatur zur Reaktion gebracht. (Die Verbindung (21a) wurde als Hydrochlorid eingesetzt: thermostatisierte Lösung mit 2,1 mM Triäthylamin). Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit 20 ml 80 % Aethanol in eine Schliffbirne gespült, mit 1,6 mM Dimedon (45) versetzt und 30 Min. auf 60° erwärmt. Nun wurde das

Reaktionsgemisch mit 150 ml Natriumacetat-Pufferlösung [49] versetzt (100 ml 1N AcONa-Lösung und 50 ml 1N HCl) und 1 Std. in Eiswasser stehengelassen. Dann wurde das ausgefallene kristalline Methylenbisdimedon (46) in einem Glasfiltertiegel (G3) gesammelt und mit ca. 30 ml Eiswasser gewaschen (pH 6-7). Die über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrockneten Kristalle zeigten einen Smp. von 189-191°. Die rohe Substanz wurde direkt analysiert.

$C_{17}H_{24}O_4$	Ber.	C	69,83	H	8,27
(292,36)	Gef.	C	69,48	H	8,13

Methode B: 0,6 mM des Hydrochlorids von (21a) bzw. (21b) wurden in einer thermostatisierten Lösung von 1,8 mM Triäthylamin (oder Natronlauge) und 1,4 mM Dimedon (45) in 60 ml 80 % Aethanol gelöst und mindestens 10 Halbwertszeiten bei der entsprechenden Temperatur belassen. Anschliessend wurde die Reaktionslösung 15 Min. auf 60° erwärmt, nach dem Abkühlen mit 2N-Schwefelsäure angesäuert (kongorot) und wie bei Methode A 1 aufgearbeitet.

7.2) Bestimmung der Eliminations- und Substitutions-, wie der möglicherweise gebildeten Ringschlussprodukte.

Allgemeine Vorschriften.

0,7 mM der freien Basen (22a) bzw. (22b) wurden in 35 ml 80 % Aethanol im Bombenrohr mindestens 10 Halbwertszeiten bei der entsprechenden Temperatur zur Reaktion gebracht. (Die Verbindungen (21a) und(21b) wurden als Hydrochloride eingesetzt: thermostatisierte Lösung mit 0,8 bis 2,1 mM

Natriumhydroxid). Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit 60 ml Wasser in einen Kutscher-Steudel-Apparat gebracht, mit 20 ml 2N-Natronlauge stark alkalisch gestellt und 24 Std. mit 30 ml abs. Pentan extrahiert. Anschliessend wurde die wässrige Phase, um allfällig gebildete Ringschlussprodukte zu bestimmen, mit 20 ml Reineckesalz-Lösung versetzt und 30 Min. stehengelassen. Weder bei (21a), (21b), (22a) noch bei (22b) konnte das Azetidiniumsalz (37a) bzw. (37b) als Solvolyseprodukt nachgewiesen werden.

Die gaschromatographische Untersuchung des Pentan-Extraktes erfolgte auf einer Carbowax 20 M-Kolonne mit N_2 als Trägergas zwischen 50 und 110°. Zur Identifikation wurden authentische Verbindungen mit dem Reaktionsgemisch eingespritzt. Die gaschromatographisch ermittelten Produktanteile sind Mittelwerte aus mindestens drei Durchläufen. Der Fehler beträgt etwa $\pm$ 5 %.

7.3) 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamin (21a)

1.) Solvolyse bei 0 $\pm$ 1°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 1

123,0 mg (0,57 mM) Hydrochlorid von (21a) (mit Triäthylamin) lieferten 121,2 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 72,2 % (71,7 %, 72,4 %).

b) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode B

143,2 mg (0,67 mM) Hydrochlorid von (21a) (mit Triäthylamin) lieferten 141,2 mg Methylenbisdimedon (46). Aus-

beute 72,2 % (71,9 %, 72,4 %, 72,5 %). Wiederholung des Versuches mit NaOH als Base ergab 72,5 % (72,2 %, 72,5 %) Fragmentierung.

2.) Solvolyse bei 20 ± 1°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 1

117,8 mg (0,55 mM) Hydrochlorid von (21a) (mit Triäthylamin) lieferten 117,2 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 72,9 % (73,1 %, 73,0 %, 72,4 %). Wiederholung des Versuches mit NaOH als Base ergab 73,3 % (73,3 %) Fragmentierung.

b) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 2

132,8 mg (0,62 mM) Hydrochlorid von (21a) (mit Triäthylamin) lieferten 131,2 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 72,4 % (72,6 %).

c) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode B

146,8 mg (0,69 mM) Hydrochlorid von (21a) (mit Triäthylamin) lieferten 146,8 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 73,3 % (73,4 %, 73,3 %, 72,9 %, 72,2 %).

Wiederholung des Versuches mit NaOH als Base ergab 72,6 % Fragmentierung.

d) Bestimmung der Eliminations- und Substitutionsprodukte.

Die gaschromatographische Untersuchung zeigte, dass das Aminoolefin (25a) als einziges basisches Solvolyseprodukt gebildet wurde.

3.) Solvolyse bei 65 ± 2°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 1

125,7 mg (0,59 mM) Hydrochlorid von (21a) (mit Triäthylamin) lieferten 125,8 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 73,3 % (71,9 %, 73,4 %).

b) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode B

122,5 mg (0,57 mM) Hydrochlorid von (21a) (mit Triäthylamin) lieferten 121,6 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 72,6 % (72,5 %).

7.4) 3-Chlor-N,N,2,2-tetramethyl-3-methyl-d_3-4,4,4-d_3-butylamin (21b)

1) Solvolyse bei 0 ± 1°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode B

135,4 mg (0,61 mM) Hydrochlorid von (21b) (mit Triäthylamin) lieferten 153,9 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 85,6 % (85,6 %).

2) Solvolyse bei 20 ± 1°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 1

100,4 mg (0,46 mM) Hydrochlorid von (21b) (mit Triäthylamin) lieferten 114,4 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 85,8 % (85,8 %).

b) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode B

132,0 mg (0,60 mM) Hydrochlorid von (21b) (mit Triäthylamin) lieferten 150,6 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 85,9 % (85,0 %, 86,0 %).

c) Bestimmung der Eliminations- und Substitutionsprodukte.

Die gaschromatographische Untersuchung zeigte, dass das Aminoolefin (25b) als einziges basisches Solvolyseprodukt gebildet wurde.

7.5) 4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butyl-p-nitrobenzoat (22a)

1) Solvolysen bei 80 ± 2°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 2

207,0 mg (0,67 mM) p-Nitrobenzoat (22a) (mit Triäthylamin) lieferten 123,3 mg (62,8 %) Methylenbisdimedon (46).

Wiederholung des Versuches ohne Basenzusatz ergab 62,7 % (63,1 %) Fragmentierung.

b) Bestimmung der Eliminations- und Substitutionsprodukte.

Die gaschromatographische Untersuchung des basischen Produktanteils (37,2 % bezogen auf das eingesetzte p-Nitrobenzoat (22a) zeigte, dass neben 78 % Aminoolefin (25a) 22 % Aminoalkohol (31a) gebildet wurde. Wiederholung des Versuches, wobei die Reaktionszeit verdoppelt wurde (20 Halbwertszeiten), ergab dieselbe Zusammensetzung des basischen Anteils.

2) Solvolyse bei 100 ± 2°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 2

212,8 mg (0,69 mM) p-Nitrobenzoat (22a) (mit Triäthylamin) lieferten 126,9 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 62,9 %

(62,7 %, 62,8 %). Wiederholung des Versuches ohne Basenzusatz ergab 62,7 % Fragmentierung.

b) Bestimmung der Eliminations- und Substitutionsprodukte.

Die gaschromatographische Untersuchung des basischen Produktanteils zeigte, dass 87 % Aminoolefin (25a) und 13 % Aminoalkohol (31a) gebildet wurden. Wiederholung des Versuches, wobei die Reaktionszeit verdoppelt wurde (20 Halbwertszeiten), ergab dieselbe Zusammensetzung des basischen Anteils.

3) Solvolyse bei 120 ± 2°

a) Bestimmung der Eliminations- und Substitutionsprodukte.

Die gaschromatographische Untersuchung des basischen Produktanteils zeigte, dass 90 % Aminoolefin (25a) und 10 % Aminoalkohol (31a) gebildet wurden.

Wiederholung des Versuches, wobei die Reaktionszeit verdoppelt wurde (20 Halbwertszeiten), ergab dieselbe Zusammensetzung des basischen Anteils.

4) Solvolyse bei 125 ± 2° in abs. Methanol

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 2

213,3 mg (0,69 mM) p-Nitrobenzoat (22a) (ohne Basenzusatz) lieferten 115,0 mg (56,9 %) Methylenbisdimedon (46).

b) Bestimmung der Eliminations- und Substitutionsprodukte.

Die gaschromatographische Untersuchung des basischen Produktanteils (43,1 % bezogen auf das eingesetzte p-Nitrobenzoat 22a)) zeigte, dass neben 49 % Aminoolefin (25a) nur 51 % Aminoalkohol (31a) aber kein Methylester gebildet wurde.

7.6) 4-Amino-N,N,3,3-tetramethyl-2-methyl-d_3-1,1,1-d_3-2-butyl-p-nitrobenzoat (22b)

1) Solvolyse bei 100 ± 2°

a) Bestimmung der Fragmentierungszahl nach Methode A 2

203,7 mg (0,65 mM) p-Nitrobenzoat (22b) (mit Triäthylamin) lieferten 134,7 mg Methylenbisdimedon (46). Ausbeute 71,1 % (71,0 %, 70,9 %).

b) Bestimmung der Eliminations- und Substitutionsprodukte.

Die gaschromatographische Untersuchung des basischen Produktanteils (29,0 % bezogen auf das eingesetzte p-Nitrobenzoat (22b) zeigte, dass neben 76 % Aminoolefin (25b) 24 % Aminoalkohol (31b) gebildet wurde.

8) Kinetische Messungen

Sämtlichen RG-Konstanten der in dieser Arbeit untersuchten Verbindungen wurden in 80-Vol. proz. Aethanol gemessen. (Herstellung durch Mischen von 1000 g abs. Aethanol und 317,5 g bidestilliertem Wasser). Die Bestimmung der RG-Konstanten 1. Ordnung erfolgte nach der konduktometrischen Methode [35] oder nach der Ampullenmethode [36]. Jede Versuchsreihe wurde mindestens einmal wiederholt. Die verwendeten Wasser- und Oelthermostaten besassen eine Temperaturkonstanz von ± 0,1°. Die Auswertung der Leitfähigkeits-Zeit-Kurven bzw. der Titrationswerte erfolgte mit einer elektronischen Rechenmaschine des Typs PDP - 9 des Physikalisch-chemischen Institutes. Dabei wurde aus mindestens zehn eingegebenen Wertepaaren (Zeit / Leitfähigkeits- bzw. Titrationswert) nach der

Methode der kleinsten Quadrate die beste Gerade [50] berechnet (Variation des Endwertes). Das algebraische Mittel der k-Werte von mindestens zwei Messungen lieferte die RG-Konstanten. Der Vertrauensbereich dieser Mittelwerte wurde nach Student [51] ermittelt.

8.1) Konduktometrische Messungen

a) 3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamin (21a) und das hexadeuterierte Derivat (21b).

Als Solvolysiergefäss diente bei den Messungen ein Glaszylinder mit ca. 30 ml Inhalt, der mit einem die Elektrode tragenden Schliffstopfen verschlossen wurde. Es wurden jeweils 10^{-3} molare Lösungen der Hydrochloride von (21a) bzw. (21b) mit 3 Moläquivalenten Triäthylamin eingesetzt. Dabei wurde die abgewogene Verbindung zum thermostatisierten Lösungsmittel-Basen-Gemisch gegeben, gut umgeschüttelt und die Messzelle an das Konduktometer angeschlossen. Die Solvolysen wurden über 80 - 90 % der Reaktion verfolgt.

b) 4-Amino-N,N,2,3,3-pentamethyl-2-butyl-p-nitrobenzoat (22a) und das hexadeuterierte Derivat (22b).

Wegen der relativ hohen Temperatur wurden die Messungen in einer, in diesem Laboratorium entwickelten, hermetisch verschliessbaren Druckzelle durchgeführt. Es wurden jeweils 10^{-3} molare Lösungen der p-Nitrobenzoate (22a) bzw. (22b) mit 2 Moläquivalenten Triäthylamin eingesetzt.

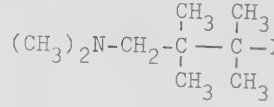
8.2) Ampullenmethode

a) 2,3,3,5-Tetramethyl-2-hexyl-p-nitrobenzoat (24a) und das hexadeuterierte Derivat (24b).

Von einer 0,01 molaren Stammlösung von (24a) bzw. (24b) in 80 % Aethanol wurden jeweils 6 ml in Ampullen abgefüllt, zugeschmolzen und in den Thermostaten gebracht. (Ampullen aus Fiolaxgläser, die 3 Tage in 10 % Salzsäure stehengelassen, dann mit destilliertem Wasser gut gespült und im Heissluftschrank getrocknet wurden). Nach bestimmten Zeitintervallen wurde eine Probe (5 ml) entnommen, in Eiswasser gekühlt und mit 0,10 molaren Natronlauge mit Phenolphthalein als Indikator titriert.

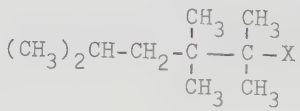
ZUSAMMENFASSUNG

3-Chlor-N,N,2,2,3-pentamethylbutylamin (21a) reagiert in 80 % Aethanol ca. 120 mal rascher als das homomorphe Chlorid (23a) und liefert ca. 70 % Fragmentierungsprodukte (32) und (33) neben 30 % Aminoolefin (25a). Die beschleunigte Fragmentierung ist somit von einer beschleunigten Eliminierung begleitet (Dissertation F.A. Jenny, 1960).



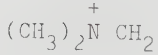
21a X = Cl

22a X = p-$NO_2C_6H_4COO$

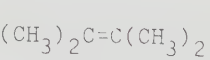


23a X = Cl

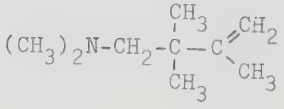
24a X = p-$NO_2C_6H_4COO$



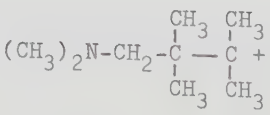
32



33



25a

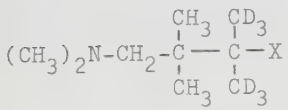


30

In der vorliegenden Arbeit werden vier Mechanismen, welche diesen ungewöhnlichen Befund erklären können, auf ihre Richtigkeit überprüft, nämlich:

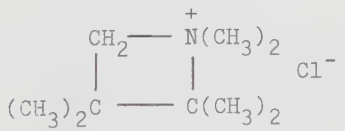
a) Eine synchrone Fragmentierung von (21a), gefolgt von einer Rekombination eines Teiles der Fragmentierungsprodukte (32) und (33) zum γ-Aminocarboniumion (30) kann praktisch ausgeschlossen werden, da sich (32) und (33) unter solvolytischen Bedingungen nicht zum Aminoolefin (25a) umsetzen liessen.

b) Ein anchimer beschleunigter Ringschluss und anschliessende Ringöffnung des Azetidiniumions in (37a) zu (32), (33) und (25a) kommt ebenfalls nicht in Frage, weil das Azetidiniumsalz (37a) unter den Reaktionsbedingungen stabil ist.

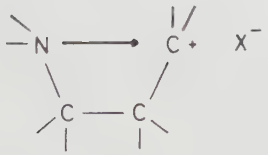


<u>21b</u> X = Cl

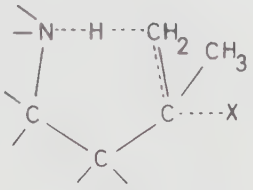
<u>22b</u> X = p-$NO_2C_6H_4COO$



<u>37a</u>



<u>38</u>



<u>39</u>

c) Eine synchrone Fragmentierung und eine gleichzeitige anchimer beschleunigte Eliminierung gemäss Uebergangszustand (39) lassen sich weniger leicht ausschliesser Der kinetische Vergleich des Chlorides (21a) und des p-Nitrobenzoates (22a) mit den entsprechenden hexadeuterierten Derivaten (21b) und (22b) ergibt einen Isotopeneffekt von 1,58 (24,60°) bzw. 1,48 (99,75°). Die Analyse dieser Zahlen zeigt, dass es sich um einen sekundären Isotopeneffekt handelt. Der Uebergangszustand (39) hingegen müsste zu einem primären Isotopeneffekt führen. Zudem nimmt die Eliminierung durch die Deuterierung nur um 48 % (21) bzw. 32 % (22) ab, was einem Isotopeneffekt von 3,1 bzw. 2,2 für die Eliminierung entspricht.

d) Die Bildung eines intramolekular solvatisierten Carboniumions (38) im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt erklärt die beobachteten Isotopeneffekte am besten. Nach dieser Vorstellung wird die Ionisation der γ-Aminoalkoholderivate (21) und (22) elektrostatisch unterstützt, ohne dass es zum Ringschluss kommt. Fragmentierung und Eliminierung wären somit konkurrierende Folgereaktionen dieser postulierten Zwischenstufe.

LITERATURVERZEICHNIS

1) a) C.A. Grob u. P.W. Schiess, Angew. Chem. 79, 1 (1967)
b) C.A. Grob, Angew. Chem. 81, 543 (1969)

2) a) C.A. Grob, F. Ostermayer u. W. Raudenbusch, Helv. 45, 1672 (1962)
b) C.A. Grob u. F. Ostermayer, Helv. 45, 1119 (1962)

3) C.A. Grob, F.M. Unger, E.D. Weiler u. A. Weiss, unveröffentlichte Versuche

4) C.A. Grob u. W. Schwarz, Helv. 47, 1870 (1964)

5) P. Brenneisen, C.A. Grob, R.A. Jackson u. M. Ohta, Helv. 48, 146 (1965)

6) M. Geisel u. C.A. Grob, Helv. 52, 2206 (1969)

7) a) C.E. Ebner, Dissertation, Basel 1963
b) A.M. Braun, Dissertation, Basel 1966

8) A.M. Braun u. C.A. Grob, unveröffentl. Versuche

9) C.A. Grob u. W. Raudenbusch, unveröffentl. Versuche

10) W. Raudenbusch, Dissertation, Basel 1963

11) F.A. Jenny, Dissertation, Basel 1960

12) C.A. Grob u. F.A. Jenny, Tetrahedron Letters 1960, 25

13) W. Lwowski, Angew. Chem. 70, 483 (1958)

14) Mannich-Reaktionen, vgl. dazu
a) H. Hellmann u. G. Opitz, Angew. Chem. 68, 265 (1956)
b) H.J. Roth, Arch. Pharmaz. 294, 623 (1961)

15) a) C.J. Schmidle u.R.C. Mansfield, J. Amer. chem. Soc. 77, 4636, 5698 (1955)

b) G.F. Hennion, C.C. Price u. V.C. Wolff jr., J. Amer. chem. Soc. 77, 4633 (1955)

16) A.M. Braun, C.E. Ebner, C.A. Grob u. F.A. Jenny, Tetrahedron Letters 1965, 4733

17) A. Friederang u. C.A. Grob, unveröffentl. Versuche

18) Colloque sur "quelques Problèmes de Stéréochimie", Montpellier, 1959 (Bull. Soc. chim. France 1960, 1360)

19) a) A.A. Frost u. R.G. Pearson, "Kinetik und Mechanismen homogener chemischer Reaktionen" S. 283, Verlag-Chemie 1964

b) B. Capon, Quart. Rev. 18, 108 (1964)

20) a) V.J. Shiner jr. u. M.L. Smith, J. Amer. chem. Soc. 80, 4095 (1958)

b) W.H. Saunders jr. u. D.H. Edison, ibid. 82, 138 (1960)

21) a) V.J. Shiner jr., J. Amer. chem. Soc. 75, 2925 (1953)

b) M. Nikoletič, S. Borčič u. C.E. Sunko, Tetrahedron 23, 649 (1967)

22) C. Rappe u. W.H. Sachs, J. org. Chemistry 32, 3700, 4127 (1967)

23) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry" S. 287, 3. Auflage, Longmans (1962)

24) K. Auwers u. J.A. Gardner, Ber. deutsch. chem. Ges. 23, 3624 (1890)

25) J.K. Kochi, J. org. Chemistry 30, 3265 (1965)

26) a) H. Koch u. W. Haaf, Angew. Chem. 70, 311 (1958)

b) H. Koch u. W. Haaf, Liebigs. Ann. Chem. 618, 251 (1958)

27) a) H. Stetter et al., Chem. Ber. 93, 1161 (1960)
b) H. Stetter et al., Chem. Ber. 92, 1629 (1959)

28) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry" S. 902 ff., 3. Auflage, Longmans (1962)

29) a) J. Cason et al., J. org. Chemistry 15, 850 (1950)
b) H.G. Enderle, Dissertation, Basel 1967

30) a) W. Wenner, Org. Synthesis 32, 92 (1952)
b) R.A. Turner, J. Amer. chem. Soc. 68, 1607 (1946)
c) C.S. Marvel u. W.F. Tuley, Org. Synthesis Coll. Vol. I, 283 (1932)

31) "Organikum" S. 472, 9. Auflage, Deutsch. Verlag d. Wissenschaften, Berlin (1969)

32) a) L. Bouveault, Bull. Soc. chim. France 9, 368 (1892)
b) F.G. Mann u. J.W.G. Porter, J. chem. Soc. 1945, 751

33) a) P. Duquenois u. Faller, Bull. Soc. chim. France 6, 998 (1939)
b) F. Hein u. F.A. Segnitz, Z. analyt. Chem. 72, 119 (1927)

34) H. Roth u. E. Heuser, "Houben-Weyl" Bd. 2, 456 (1953)

35) C.A. Grob, H.P. Fischer, H. Link u. E. Renk, Helv. 46, 1190 (1963)

36) C.A. Grob, F. Ostermayer u. W. Raudenbusch, Helv. 45, 1672 (1962)

37) a) A. Streitwieser jr., Chem. Reviews 56, 571 (1956)
b) A. Streitwieser jr., "Solvolytic Displacement Reactions", S. 7 ff., Mc Graw-Hill Book Company (1962)

38) J.P. Schäfer, M.J. Dagani u. D.S. Weinberg, J. Amer. chem. Soc. 89, 6938 (1967)

39) V.J. Shiner jr., B.L. Murr u. G. Heinemann, J. Amer. chem. Soc. 85, 2413 (1963)

40) V.J. Shiner jr., J. Amer. chem. Soc. 74, 5285 (1952)

41) a) F.H. Westheimer, Chem. Reviews 61, 265 (1961)
b) R.A. More, O'Ferrall u. J. Kouba, J. chem. Soc. (B) 1967, 985

42) E.L. Eliel, "Stereochemistry of Carbon Compounds", Mc Graw-Hill Book Company (1962)

43) A. Jönsson, Acta chem. scand. 8, 1392 (1954)

44) K. Biemann, "Mass Spectrometry", S. 223 ff., Mc Graw-Hill Book Company (1962)

45) H. Rapoport u. A.R. Williams, J. Amer. chem. Soc. 47, 1777 (1949)

46) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", S. 241, 3. Auflage, Longmans (1962)

47) R.L. Shriner, R.C. Fuson u. D.Y. Curtin, "The Systematic Identification of Organic Compounds", S. 292, 5. Auflage (1964)

48) P.D. Bartlett et al., J. Amer. chem. Soc. 87, 2590 (1965)

49) J.H. Yoe u. L.C. Reid, Ind. and Eng. Chem. Anal. Ed. 13, 238 (1941)

50) Programm "Helen" u. "Acta" : Organisches Institut der Universität Basel

51) a) Student, "The Probable Error of a Mean", Biometrica 6, 1 (1908)
b) H. Kientz, "Houben-Weyl" Bd. 3/1, 573 ff. (1955)

CURRICULUM VITAE

Am 29. September 1942 wurde ich, Hans Christian Guggisberg, von Niedermuhlern (BE), als Sohn des Ernst Guggisberg, Heimleiter, und seiner Ehefrau Frieda geb. Liechti in Muri bei Bern geboren.

Von 1949 bis 1954 besuchte ich die Primarschule in Basel. Anschliessend erwarb ich meine Mittelschulbildung an der Freien Evang. Schule in Basel und am Lyceum Alpinum Zuoz (GR), wo ich im Frühjahr 1962 die Matura bestand.

Im Sommersemester 1962 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel und begann mein Studium in Chemie. Im Herbst 1963 legte ich das erste Vordiplom in den Fächern Mathematik, organische und anorganische Chemie ab. Das zweite Vordiplom mit den Fächern Physik und Zoologie bestand ich im Herbst 1964. Das Diplom für Chemie wurde mir am 8. Mai 1967 erteilt.

Im Herbst des gleichen Jahres begann ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. C.A. Grob die vorliegende Dissertation.

Ab Sommersemester 1969 war ich bis zum Ende meiner Dissertation Praktikums-Assistent im Organischen Institut.

Während meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten:

H. Balli, E. Baumgartner, M. Brenner, P. Buchner, H. Erlenmeyer, S. Fallab, C.A. Grob, P. Hemmerich, P. Huber, E. Miescher, H. Nüesch, A. Portmann, T. Reichstein, P. Schiess, H. Seiler, W. Stingelin, Ch. Tamm, M. Thürkauf, R. Wizinger.